

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 611.817.1:572.7:57.087:611.714/.716

А.Ю. Степаненко

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ И ВЕЛИЧИНЫ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА НА ЛИНЕЙНЫЕ РАЗМЕРЫ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

Установлено увеличение средних значений размеров мозжечка при увеличении морфометрических показателей черепа независимо от его формы. Объём черепа в целом больше влияет на размеры мозжечка, чем его ширина и длина; длина черепа больше влияет на длину и высоту мозжечка у долихокранов, а ширина – на ширину, а также на его массу и объём у брахикранов. У мезокранов размеры черепа практически не влияют на размеры мозжечка.

Ключевые слова: череп, краниотипы, мозжечок, индивидуальная изменчивость, вариантная анатомия.

Мозжечок среди всех структур ЦНС имеет наиболее сложную пространственную конфигурацию [1]. Перспективным направлением морфологических исследований является изучение вопроса нормы строения органа, отражающей закономерности индивидуальной изменчивости [2, 3]. Индивидуальная анатомическая изменчивость вытекает из популяционных, возрастных, половых и соматотипических особенностей [4]. Актуальность данных исследований возрастает в связи с возможностями прижизненной диагностики патологии органов, в том числе ЦНС, с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии [5–8]. Для трактовки индивидуальной изменчивости структур ЦНС необходим учёт также и краниометрических показателей [9]. В последние годы растёт количество исследований, посвящённых изучению закономерностей макроанатомических показателей мозжечка, их возрастной динамики, половых различий, связи с профессиональными способностями [10, 11]. Что касается работы по изучению зависимости размеров мозжечка от краниометрических показателей, то они единичны [12].

Цель данной работы – установить закономерности индивидуальной изменчивости и особенности вариантной анатомии мозжечка в зависимости от формы и величины черепа.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 150 объектах – мозжечках трупов людей обоего пола, умерших по причинам, не связанным с патологией мозга, в возрасте 20–99 лет. В ходе судебно-медицинского вскрытия измеряли продольный и поперечный размеры черепа и определяли краниотип по величине поперечно-продольного, или черепного, указателя. По классификации Ретциуса [9], долихокранам, или длинным черепами, соответствует величина черепного указателя, меньше 75,0; мезокранам, черепах средней формы, – от 75,0 до 79,9; брахикранам, широким черепах, – от 80,0 и больше. Черепной указатель позволяет сравнивать черепа людей разного пола, возраста и этнической принадлежности, несмотря на то, что этот показатель не учитывает все индивидуальные морфологические особенности черепа. Учитывали также данные

© А.Ю. Степаненко, 2011

В.В. Бунака (1922, 1941), который выделял не только типы, но и три размера черепа – большой, средний и малый [9].

Продольный размер черепа определяли от середины надпереносья (глабелла) до самой выступающей кзади точки наружной поверхности затылочной кости (опистокранион). Поперечный размер измеряли между двумя наиболее удалёнными от срединной плоскости точками на латеральной поверхности черепа (эурион). Объём черепа вычисляли по классической формуле $V = 4/3\pi R^3$, где R – средний радиус черепа, определяемый по формуле $R = \sqrt{(d \times l)}$, где d – длина, l – ширина черепа.

Морфометрию мозжечка проводили после его выделения из черепной коробки, расчленения ножек мозжечка и отделения от ствола мозга. Измеряли массу (взвешиванием на электронных весах с точностью 0,1 г) и объём (путём определения количества вытесненной жидкости с точностью до 1 мл), а также линейные размеры: латеральный (поперечный), или ширину, ростокаудальный (продольный), или длину, и вентродорсальный (вертикальный), или высоту. Ширину определяли между наиболее удалёнными точками полушарий мозжечка, лежащими на поверхности верхних полулунных долек; длина – от точек, наиболее выступающих кзади и принадлежащих нижним полулунным долям, до точек, наиболее выступающих вперёд, принадлежащих квадратным долям; высоту – от наиболее выступающих точек на передней поверхности (на

миндалине) до наиболее удалённых точек на задней поверхности мозжечка.

Полученные данные статистически обрабатывали. Выполняли корреляционный анализ взаимосвязи изменения изучаемых величин.

Для анализа закономерностей парных сочетаний изучаемых признаков величину значений каждого из них оценивали в баллах: 2 балла, если значение данной варианты попадает в область средних значений ($X_n = M \pm S$); 1 балл, если значение данной варианты попадает в область малых значений ($M - 3S < X_n < M - S$), и 3 балла, если значение данной варианты попадает в область больших значений ($M + S < X_n < M + 3S$); величина каждой области значений равнялась двум значениям среднего квадратического отклонения.

Результаты. Морфометрические показатели приведены в табл. 1. На основании данных табл. 1 можно выделить области средних и крайних значений изучаемых признаков. Количество вариантов изучаемых показателей, попадающих в каждую область значений, приведено в табл. 2.

Среди 150 исследованных объектов было 7 (4,7 %) долихокранов, 30 (20,0 %) мезокранов и 113 (75,3 %) брахикранов. Характер выборки отражает соотношение разных краниотипов в нашей популяции.

Как видно из табл. 3, среди долихокранов закономерно чаще встречались объекты с большими значениями длины и малыми значениями ширины черепа, а так-

Таблица 1. Статистическая оценка распределения значений морфометрических показателей мозгового черепа человека

Показатель	Статистические критерии					
	$M \pm m$	S	CV, %	мин	макс	ИИ
Длина, см	17,70±0,06	0,69	3,87	15,5	19,8	12,1
Ширина, см	14,60±0,05	0,66	4,56	13,2	16,5	11,3
Объём, см ³	17374,0±149,7	1833,60	10,55	12955	23724	31,0

Примечание. CV – коэффициент вариации; ИИ – интервальный индекс.

Таблица 2. Распределение значений вариант морфометрических показателей черепа по величине признака

Показатель	Область значений		
	малых ($M - 3S - M - S$)	средних ($M \pm S$)	больших ($M + S - M + 3S$)
Баллы	1	2	3
Длина, см	15,5–17,0	17,1–18,3	18,4–19,8
Ширина, см	13,2–13,9	14,0–15,2	15,3–16,5
Объём, см ³	12955–15539	15540–19207	19208–23724

Таблица 3. Распределение значений вариант морфометрических показателей черепа по величине признака у людей с разным типом черепа

Показатель	Баллы	Краниотип, абс. ч. (%)		
		долихокран	мезокран	брахикран
Длина	1	0 (0)	1 (3,3)	25 (22,1)
	2	2 (28,6)	21 (70)	76 (67,3)
	3	5 (71,4)	8 (26,7)	12 (10,6)
	Σ	7 (100)	30 (100)	113 (100)
Ширина	1	5 (71,4)	12 (40)	5 (4,4)
	2	2 (28,6)	18 (60)	83 (73,5)
	3	0 (0)	0 (0)	25 (22,1)
	Σ	7 (100)	30 (100)	113 (100)
Объём	1	0 (0)	9 (30)	13 (11,5)
	2	6 (85,7)	20 (66,7)	83 (73,5)
	3	1 (14,3)	1 (3,3)	17 (15)
	Σ	7 (100)	30 (100)	113 (100)

же средними значениями объёма; не было объектов с малым объёмом и малой длиной, а также большой шириной черепа. Среди мезокранов преобладали объекты со средними значениями размеров черепа, но у трети были малые значения объёма и ширины; отсутствовали объекты с большой шириной черепа. Среди брахикранов также преобладали объекты со средними значениями морфометрических показателей, но чаще встречались черепа малой длины и большой ширины, примерно поровну было объектов с большим и малым значениями объёма. Для каждого типа черепа установлена практически функциональная зависимость между линейными размерами и объёмом черепа. Так, для долихокранов коэффициент корреляции между длиной и шириной составляет 0,84; для мезокранов – 0,82; для брахикранов – 0,66, а между этими размерами и объёмом черепа – соответственно 0,96; 0,95 и 0,91.

Распределение значений морфометрических показателей черепа в зависимости от его длины, ширины и объёма у людей разных краниотипов представлено в табл. 4, а мозжечка в зависимости от длины, ширины и объёма черепа – в табл. 5.

У долихокранов увеличение длины черепа приводит к росту массы и объёма мозжечка, который происходит за счёт роста длины и в большей степени высоты – показателей, лежащих в одной плоскости. Увеличение ширины черепа почти не влияет на размеры мозжечка, и только увеличение его объёма сопровождается ростом всех размеров мозжечка.

У мезокранов увеличение краниометрических показателей не приводит к заметному увеличению размеров мозжечка.

У брахикранов наблюдается увеличение средних значений морфометрических показателей мозжечка во всех группах. Но достоверно значимо оно при сравнении черепов средних и крупных размеров.

Исследования показали, что длина, ширина и объём черепа по-разному влияют на морфометрические показатели мозжечка у людей разных краниотипов. Так, длина черепа оказывает влияние на массу и объём мозжечка средней силы у долихокранов ($r=0,55$ и $r=0,60$), слабо влияет у брахикранов ($r=0,38$ и $r=0,38$); практически не влияет у мезокранов ($r=0,09$ и $r=0,03$); на ширину мозжечка средней силы у мезокранов и брахикранов ($r=0,33$ и $r=0,32$) и слабо у долихокранов ($r=0,24$); на длину мозжечка сильно, близко к функциональной у долихокранов ($r=0,92$), средней силы у брахикранов ($r=0,38$), слабо у мезокранов ($r=0,35$); на высоту средней силы у долихокранов ($r=0,64$), слабо у мезокранов ($r=0,08$) и брахикранов ($r=0,14$).

Ширина черепа оказывает влияние на массу и объём мозжечка средней силы у долихокранов ($r=0,28$ и $r=0,35$), слабо влияет у брахикранов ($r=0,45$ и $r=0,44$), не влияет у мезокранов ($r=0,17$ и $r=0,12$); на ширину мозжечка средне у мезокранов ($r=0,38$ и $r=0,42$) и брахикранов ($r=0,55$ и $r=0,60$), слабо у долихокранов ($r=-0,11$); на длину средне у долихокранов ($r=0,68$), слабо у брахикранов ($r=0,33$), не влияет у мезокранов ($r=0,08$); на высоту средне у долихокранов ($r=0,57$), слабо у брахикранов ($r=0,15$), не влияет у мезокранов ($r=0,07$).

Объём черепа средне влияет на массу и объём мозжечка у долихокранов ($r=0,44$ и $r=0,51$) и брахикранов ($r=0,46$ и $r=0,45$) и слабо у мезокранов ($r=0,14$ и $r=0,09$); на

Таблица 4. Распределение значений морфометрических показателей черепа в зависимости от его длины, ширины и объёма у людей разных краниотипов

Параметры черепа	Баллы	Краниотип		
		долихокран	мезокран	брахикран
		Длина		
	1	—	13825	15346
	2	15771	16148	17816^
	3	17716	18290^	20625^
Длина, см	1	—	16,8	16,6
	2	18,0	17,7	17,7^
	3	18,9	18,5^	18,7^
Ширина, см	1	—	13,2	14,3
	2	13,5	13,9	14,8^
	3	13,8	14,4^	15,5^
		Ширина		
	1	16404	15258	13394
	2	19050*	17564^	17066^
	3	—	—	20002^
Длина, см	1	18,4	17,5	16,3
	2	19,3*	18,2^	17,5^
	3	—	—	18,1^
Ширина, см	1	13,5	13,5	13,7
	2	14,3	14,3^	14,6^
	3	—	—	15,6^
		Объём		
	1	—	14980	14545
	2	16626	17248*	17365^
	3	20367	—	20569^
Длина, см	1	—	17,4	16,5
	2	18,4	18,1*	17,5^
	3	19,8	—	18,5^
Ширина, см	1	—	13,5	13,9
	2	13,6	14,2*	14,7^
	3	14,5	—	15,7^

Примечание. * p<0,05; ^ p<0,01.

ширину мозжечка средне у мезокранов (r=0,38) и брахикранов (r=0,41) и практически не влияет у долихокранов (r=0,09), зато сильно влияет на длину у долихокранов (r=0,84), средне у брахикранов (r=0,40) и мало у мезокранов (r=0,06); на высоту средне влияет у долихокранов (r=0,62) и практически не влияет у мезокранов (r=0,08) и брахикранов (r=0,16).

Следовательно, линейные размеры и объём черепа по-разному влияют на морфометрические показатели мозжечка у людей разных краниотипов. Так, у долихокранов сильнее выражено влияние длины черепа и его объёма, у мезокранов – ширины и объёма, у брахикранов влияние объёма сильнее, чем ширины и длины.

Таким образом, анализ особенностей индивидуальной изменчивости морфометрических показателей мозжечка в зависимости от формы и величины черепа показывает, что прослеживается увеличение сред-

них значений морфометрических показателей мозжечка при увеличении морфометрических показателей черепа независимо от типа черепа. Объём черепа больше влияет на размеры мозжечка, чем его ширина и длина. Длина черепа больше влияет на длину и высоту мозжечка у долихокранов, а ширина – на ширину, а также на его массу и объём у брахикранов; у мезокранов размеры черепа практически не влияют на размеры мозжечка.

Выводы

Установлено увеличение средних значений морфометрических показателей мозжечка (массы, объёма, длины, ширины и высоты) при увеличении морфометрических показателей мозгового черепа независимо от его формы.

Объём черепа в целом больше влияет на размеры мозжечка, чем его ширина и длина; длина черепа больше влияет на длину и высоту мозжечка у долихокранов, а ширина –

Таблица 5. Распределение значений морфометрических показателей мозжечка в зависимости от длины, ширины и объёма черепа у людей разных краниотипов

Параметры мозжечка	Баллы	Краниотип		
		долихокран	мезокран	брахикран
Объём, см³		Длина черепа		
	1	—	130,0	131,4
	2	130,0	131,4	138,9
	3	150,0	131,3	158,8*
Масса, г	1	—	130,0	134,8
	2	135,0	133,8	141,9
	3	152,0	135,0	158,3*
	Длина, см	1	—	5,1
2		6,2	6,2	6,2
3		6,9	6,1	6,6*
Ширина, см		1	—	10,7
	2	11,6	11,0	11,3
	3	11,3	11,2	11,7
	Высота, см	1	—	3,6
2		3,2	3,6	3,6
3		3,8*	3,5	3,7
Объём, см³			Ширина черепа	
	1	144,0	131,3	123,0
	2	145,0	131,4	135,8
	3	—	—	154,4^
Масса, г	1	148,0	132,5	124,0
	2	145,0	135,0	138,9*
	3	—	—	156,4^
	Длина, см	1	6,6	6,1
2		7,1	6,1	6,2
3		—	—	6,5^
Ширина, см		1	11,5	10,9
	2	11,0	11,2	11,2
	3	—	—	11,8^
	Высота, см	1	3,5	3,6
2		4,01	3,5	3,5
3		—	—	3,7
Объём, см³			Объём черепа	
	1	—	131,1	127,7
	2	139,2	130,8	137,8
	3	175,0	—	155,6^
Масса, г	1	—	133,3	131,5
	2	143,3	133,5	140,8
	3	170,0	—	156,5^
	Длина, см	1	—	6,1
2		6,5	6,1	6,2
3		7,8	—	6,6 [#]
Ширина, см		1	—	10,9
	2	11,2	11,1	11,3
	3	12,3	—	11,8 [#]
	Высота, см	1	—	3,5
2		3,6	3,5	3,6
3		3,8	—	3,7*

Примечание. * p<0,05; # p<0,01; ^ p<0,001.

на ширину, а также на его массу и объём у брахикранов. У мезокранов размеры черепа практически не влияют на размеры мозжечка.

Полученные данные могут служить теоретической базой для томографических исследований мозжечка.

Список литературы

1. *Калиниченко С. Г.* Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. – М. : Наука, 2005. – 320 с.
2. *Ellis R. S.* Norms for some structural changes in human cerebellum from birth to old age / R. S. Ellis // *J. Comp. Neurol.* – 1920/1921. – V. 32. – P. 1–35.
3. *Сперанский В. С.* О понятии анатомической нормы / В. С. Сперанский // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* – 1967. – № 6. – С. 101–107.
4. *Маргорин Е. М.* Индивидуальная анатомическая изменчивость организма человека / Е. М. Маргорин. – М., 1975. – 215 с.
5. *Баев А. А.* Магнитно-резонансная томография головного мозга / А. А. Баев, О. В. Божко, В. В. Чураец. – М. : Мед, 2000. – 128 с.
6. *Байбаков С. Е.* Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии) / С. Е. Байбаков, И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский // *Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11.* – 2009. – Вып. 1. – С. 111–116.
7. *Гунас І. В.* Комп'ютерно-томографічні розміри мозочка та основних ядер кінцевого мозку в юнацькому віці / І. В. Гунас, О. О. Гавриленко, Ю. Й. Рудий // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 78–83.
8. *Гайворонский И. В.* Использование магнитно-резонансной томографии в нейроанатомических исследованиях (краткий обзор литературы) / И. В. Гайворонский, С. Е. Байбаков // *Морфологические аспекты фундаментальных и прикладных исследований : сб. науч. тр.* – Воронеж, 2008. – С. 11–30.
9. *Зайченко А. А.* Основы краниотипологии. Локальная конституция и изменчивость мозгового черепа человека / А. А. Зайченко // *Новости спортивной и медицинской антропологии.* – 1991. – № 7. – С. 46–47.
10. *Соловьев С. В.* Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии / С. В. Соловьев // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2006. – № 1. – С. 19–22.
11. *Соловьев С. В.* Среднестатистические размеры мозжечка мужчин и женщин на компьютерных томограммах / С. В. Соловьев, В. Ю. Азима // *Современные наукоемкие технологии.* – 2005. – № 9. – С. 65.
12. *Блинков С. М.* Мозг человека в цифрах и таблицах / С. М. Блинков, И. И. Глезер. – Л. : Медицина, 1964. – 471 с.

О.Ю. Степаненко

ВПЛИВ ФОРМИ І ВЕЛИЧИНИ МОЗКОВОГО ЧЕРЕПА НА ЛІНІЙНІ РОЗМІРИ МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Встановлено збільшення середніх значень розмірів мозочка при збільшенні морфометричних показників черепа незалежно від його форми. Об'єм черепа в цілому більше впливає на розміри мозочка, ніж його ширина і довжина; довжина черепа більше впливає на довжину і висоту мозочка у доліхокранів, а ширина – на ширину, а також на його масу і об'єм у брахікранів. У мезокранів розміри черепа майже не впливають на розміри мозочка.

Ключові слова: череп, краніотипи, мозочок, індивідуальна мінливість, варіантна анатомія.

A.Yu. Stepanenko

INFLUENCE OF CEREBRAL CRANIUM SHAPE AND DIMENSION TO LINEAR DIMENSIONS OF HUMAN CEREBELLUM

Dependence between skull size and shape and cerebellar dimensions was studied. The increase of the middle values of cerebellum at the increase of morphometric data of the skull was founded. The influence of skull volume to the cerebellar sizes more then its width and length. The influence of length to length and height of cerebellum bigger in dolychocrans, and the influence width to width of cerebellum bigger in brachycrans. In mesocrans dimensions of skull don't have influence to cerebellum dimensions.

Key words: skull, craniotypes, cerebellum, individual variation, variant anatomy.

Поступила 15.11.10

УДК 616.0021-092.9:612.015.11

*Л.Д. Попова, М.Г. Щербань, І.М. Васильєва**Харківський національний медичний університет*

СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЗАПАЛЕННІ

Досліджено активність супероксиддисмутази і каталази, а також вміст аскорбінової кислоти в крові і тканинах щурів із флегмоною м'язів. Виявлено зростання активності супероксиддисмутази та каталази в крові й ураженій ділянці м'яза. В здоровій ділянці м'яза щурів з флегмоною виявлено зростання активності супероксиддисмутази та зменшення активності каталази порівняно з контролем. У м'язі з флегмоною спостерігався перерозподіл аскорбінової кислоти між здоровою і ураженою ділянками.

Ключові слова: щури, запалення, супероксиддисмутаза, каталаза, аскорбінова кислота.

Нейтрофіли відіграють ключову роль у захисті організму від бактеріальної інфекції. Ендотоксин (або ліпополісахарид клітинної стінки грамнегативних бактерій) активує тучні клітини, запускає активацію системи комплементу, приводячи до утворення анафілотоксинів C3a та C5a, що викликають вазодилатацію і підвищують проникність судин, адгезію нейтрофілів з ендотеліальними клітинами. Це призводить до швидкої міграції лейкоцитів до місця запалення [1].

Поглинання бактерій нейтрофілами та іншими фагоцитарними клітинами супроводжується швидким використанням кисню. «Респіраторний вибух» відбувається внаслідок швидкого використання кисню для продукування великої кількості його активних форм. Першою реакцією в ланцюзі формування активних форм кисню (АФК) є утворення супероксидного аніона ферментом НАДФН-оксидазою [2]. НАДФН-оксидаза є ферментативним комплексом, локалізованим на плазматичній мембрані, і утворює супероксидний аніон на зовнішньому боці мембрани [3]. Супероксидний аніон неферментативно і за участю подвійної оксидази Diox [3] та супероксиддисмутази (СОД) [2] перетворюється на пероксид водню, який, у свою чергу, використовується мієлопероксидазою для формування дуже потужного оксиданта – гіпохлоритного аніона.

Вивільнення АФК, що утворюються в процесі «респіраторного вибуху», відбуває-

ться у фагоцит й навколишнє середовище, що може ушкодити й здорову нормальну тканину [4]. Для попередження ушкоджуючої дії АФК в аеробних організмах існує потужна антиоксидантна захисна система, яка містить компоненти як ферментативного, так і неферментативного захисту [5].

З метою вивчення ролі локальних і генералізованих реакцій в утворенні та елімінації АФК нами було досліджено розподіл аскорбінової кислоти (АК), активність СОД і каталази в тканинах та крові у щурів з гострим локальним запаленням, викликаним внутрішньом'язовим введенням ліпополісахариду (ЛПС).

Матеріал і методи. В експерименті було використано 12 статевозрілих щурів лінії Вістар масою 200–250 г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тварин було розподілено на дві групи: контрольну (інтактна) й дослідну. У тварин дослідної групи викликали запалення внутрішньом'язовим введенням ЛПС в дозі 2 мг/100 г [6]. Через 1 добу після введення ЛПС (фаза, що відповідає максимальній лейкоцитарній реакції) тварин декапітували гільйотинним ножом під слабким ефірним наркозом. Активність СОД і каталази визначали в крові, м'язах (ушкодженій і здоровій ділянках) та печінці. Вміст АК визначали в крові, м'язах, печінці, нирках та наднирниках. Активність каталази визначали спектрофотометричним методом [7] за швидкістю розщеплення пероксиду водню в інкубаційно-

© Л.Д. Попова, М.Г. Щербань, І.М. Васильєва, 2011

му середовищі, пероксид водню – за допомогою кольорової реакції з молібдатом амонію. Активність СОД визначали спектрофотометричним методом [8] за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію. Вміст аскорбінової кислоти досліджували титриметричним методом [8], заснованим на здатності АК кількісно відновлювати забарвлений окислений 2,6-дихлорфеноліндофенол до безбарвної лейкоформи [9].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення. Отримані результати свідчать, що вміст АК в крові, печінці та нирках у щурів із запаленням не відрізнявся від такого у щурів контрольної групи (табл. 1).

У щурів АК не є незамінним фактором харчування. Вона синтезується в печінці і депонується в наднирниках [10]. Зниження рівня АК у наднирниках свідчить про виснаження резерву АК при запаленні. Дослідження вмісту АК у м'язах свідчить про перерозподіл вітаміну С між здоровою та ураженою ділянками м'яза з запаленням (табл. 1). В здоровій ділянці м'яза спостерігалось зменшення, а в ураженій – збільшення вмісту АК порівняно з контролем. Вміст АК в ураженій ділянці перевищував його вміст у здоровій ділянці на 76 % (табл. 1).

Беручи до уваги інтенсивне поглинання АК нейтрофілами [11], зростання вмісту АК в ураженій ділянці м'яза можна пояснити

їхньою інтенсивною міграцією до місця запалення.

Активність СОД і каталази в печінці щурів дослідної та контрольної груп не різнилася (табл. 2).

Активність СОД і каталази в ураженій ділянці м'яза зростала порівняно з контролем (на 68 і 28 % відповідно). У здоровій ділянці м'яза зміни в активності СОД і каталази були протилежними: активність СОД зростала (на 18 %), каталази – зменшувалась (на 49 %). В ураженій ділянці м'яза активність СОД була вищою на 42 %, а активність каталази на 60 % у порівнянні зі здоровою ділянкою м'яза дослідної групи.

Зростання активності СОД і каталази в ураженій ділянці м'яза свідчить про підвищену генерацію АФК (супероксидного аніона, пероксиду водню). Зростання активності СОД в здоровій ділянці м'яза, можливо, пов'язано зі зростанням утворення АФК в мітохондріальному дихальному ланцюзі внаслідок ішемії цієї ділянки через прискорене поглинання кисню ураженою ділянкою м'яза. Супероксидний аніон, що утворюється при цьому, елімінується мітохондріальною Mn-SOD. Пероксид водню, певно, відразу знешкоджується глутатіонпероксидазою, яка в клітинах тварин знаходиться в мітохондріях і цитозолі [4].

У крові щурів дослідної групи виявлено зростання активності як СОД (на 39 %), так і каталази (на 49 %), табл. 2. Зростання активності СОД у плазмі крові цих тварин,

Таблиця 1. Вміст аскорбінової кислоти в плазмі крові (мкмоль/л), органах і м'язах (нмоль/г) щурів при запаленні

Рідина або тканина	Група тварин	Кількість спостережень	Медіана (Me)	Квартилі 25 %; 75 %
Плазма крові	Контрольна	6	39,63	34,55; 43,47
	Дослідна	6	32,61	28,86; 36,48
Печінка	Контрольна	6	4,42	4,23; 4,62
	Дослідна	6	4,24	4,05; 4,55
Нирки	Контрольна	6	1,23	1,13; 1,70
	Дослідна	6	1,11	0,99; 1,16
Наднирники	Контрольна	6	9,47	8,72; 9,79
	Дослідна	6	7,25*	6,88; 7,85
М'язи	Контрольна	5	2,96	2,78; 3,13
	Дослідна			
	здорова ділянка м'яза	5	2,16*	1,82; 2,50
	уражена ділянка м'яза	5	3,81* [#]	3,47; 3,92

Примітка. * різниця достовірна порівняно з контролем; [#] порівняно зі здоровою ділянкою Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Активність СОД в плазмі крові (мг/мл), м'язах та печінці (мкг/хв на 1 мг білка) і каталази в крові (мкат/г Hb), м'язах та печінці (мккат/г білка) щурів при запаленні

Рідина або тканина	Група тварин	Кількість спостережень	Медіана (Me)	Квартилі 25 %; 75 %
<i>СОД</i>				
Плазма крові	Контрольна	6	24,20	22,4; 27,5
	Дослідна	6	33,70	32,1; 36,2
Печінка	Контрольна	5	26,88	26,2; 28,0
	Дослідна	5	27,00	26,0; 27,8
М'язи	Контрольна	5	9,08	8,7; 9,5
	Дослідна здорова ділянка м'яза	5	10,50*	10,25; 10,5
	уражена ділянка м'яза	5	14,80* [#]	14,2; 15,2
<i>Каталаза</i>				
Кров	Контрольна	6	4,18	3,85; 4,51
	Дослідна	6	6,23	5,43; 6,55
Печінка	Контрольна	5	2,68	2,15; 3,05
	Дослідна	5	3,06	2,89; 3,41
М'язи	Контрольна	5	0,39	0,34; 0,41
	Дослідна здорова ділянка м'яза	5	0,20*	0,20; 0,28
	уражена ділянка м'яза	5	0,50* [#]	0,48; 0,51

певно, пов'язане з підвищенням виходом ферменту з клітини в місці ураження. Зростання активності каталази в крові щурів дослідної групи свідчить про зростання надходження перексиду водню з місця запалення.

Висновки

1. Локальне запалення супроводжується перерозподілом аскорбінової кислоти між здоровою та ураженою ділянками вогнища запалення для забезпечення фагоцитарної активності лейкоцитів.

2. Запалення супроводжується виснаженням резерву аскорбінової кислоти в організмі.

3. В ураженій ділянці органа запалення відбувається активація ферментів антиоксидантного захисту для попередження ушкоджуючої дії надлишку активних форм кисню.

4. До елімінації активних форм кисню залучаються не тільки ферменти ділянки, ураженої запаленням, але й антиоксидантні ферменти крові.

5. Зміни у перебігу вільнорадикальних процесів відбуваються тільки у вогнищі запалення та в крові. Інші органи, зокрема печінка, якій належить провідна роль у знешкодженні токсичних продуктів, до цього процесу не залучаються.

Список літератури

1. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
2. Harper's Biochemistry/ R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell // New. Jersey: Prentice Hall, 1996. – 868 p.
3. Меньщикова Е. Б. Свойства и функции НАДФН-оксидазы клеток млекопитающих / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков // Успехи совр. биологии. – 2000. – Т. 126, № 1. – С. 97–112.
4. Мальцева В. Н. Респираторный взрыв и особенности его регуляции в периферических нейтрофилах при росте опухоли in vivo: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.02 «Биофизика» / В. Н. Мальцева. – Пущино, 2007. – 138 с.

5. Саприн А. Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развитии патологических процессов / А. Н. Саприн, Е. В. Калинина // Успехи биол. химии. – 1999 – Т. 39. – С. 289–326.
6. Морфофункциональная характеристика реакции иммунной системы крыс Вистар после воздействия сублетальной дозы липополисахарида / А. И. Яблонская, О. В. Макарова, Л. И. Михайлова и др. // Иммунология. – 2009. – № 3. – С. 145–147
7. Дубинина Е. Е. Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Сафронова // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 16–19.
8. Гуревич В. С. Сравнительный анализ двух методов определения активности СОД / В. С. Гуревич, К. Н. Конторщиков, Л. В. Шатилина // Лаб. дело. – 1990. – № 4. – С. 44–47.
9. Метод определения аскорбиновой кислоты: руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / Под. ред. И. М. Скурихина, В. А. Тутельяна. – М.: Медицина, 1998. – С. 168–182.
10. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К.: Вища шк., – 1983. – С. 383.
11. Moser R. Uptake of ascorbic acid by human granulocytes / R. Moser, F. Weder // Int. Archs. Allergy Appl. Immun. – 1986. – V.81 – P. 46–48.

Л.Д. Попова, М.Г. Щербань, И.М. Васильева

СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У КРЫС ПРИ ОСТРОМ ВОСПАЛЕНИИ

Исследовали активность супероксиддисмутазы и каталазы, содержание аскорбиновой кислоты в крови и тканях крыс с флегмоной мышц. Обнаружено повышение активности супероксиддисмутазы и каталазы в крови и поражённом участке мышцы. В здоровом участке мышцы крыс с флегмоной обнаружено повышение активности супероксиддисмутазы и уменьшение активности каталазы по сравнению с контролем. Изменений в активности исследуемых ферментов в печени не выявлено. В мышце с флегмоной наблюдалось перераспределение аскорбиновой кислоты между здоровым и поражённым участками.

Ключевые слова: крысы, воспаление, супероксиддисмутаза, каталаза, аскорбиновая кислота.

L.D. Popova, N. G. Sherban, I.M. Vasil'eva

ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM IN RATS WITH ACUTE INFLAMMATION

Superoxide dismutase, catalase activities, ascorbic acid level in blood and tissues of rats with muscle phlegmon were studied. The increase of superoxide dismutase and catalase activities in blood and damaged region of muscle was found. The increase of superoxide dismutase activity and the decrease of catalase one in normal region of muscle were found. No change of investigated enzyme activities in liver was revealed. Ascorbic acid redistribution between normal and damaged regions of muscle was observed in muscle with phlegmon.

Key words: rats, inflammation, superoxide dismutase, catalase, ascorbic acid.

Поступила 05.10.10

УДК 616-002-008.853-092.9:612.821.41:612.826.4

*Н.А. Клименко, В.А. Перин**Харьковский национальный медицинский университет*

РОЛЬ ОПИОИДНЫХ δ -РЕЦЕПТОРОВ В РЕАКЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ

Изучено морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки на модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс с использованием селективного блокатора опиоидных δ -рецепторов ICI 174,864. Показано, что тормозящее действие опиоидных пептидов на тучные клетки в норме и при воспалении во многом осуществляется через опиоидные δ -рецепторы.

Ключевые слова: воспаление, тучные клетки, опиоидные пептиды, ICI 174,864.

Ранее нами было показано, что опиоидные пептиды тормозят дегрануляцию и регрануляцию тучных клеток очага воспаления и что в механизмах их действия существенное значение имеют опиоидные рецепторы [1, 2]. К настоящему времени известно несколько типов опиоидных рецепторов, основными из которых являются κ , δ , μ .

Целью данного исследования явилось выяснение роли опиоидных δ -рецепторов в реакции тучных клеток очага воспаления.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 144 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г с соблюдением морально-этических принципов работы на животных. Моделью воспаления служил карагиненовый острый асептический перитонит, вызванный внутрибрюшинным введением 5 мл λ -карагинена (Sigma, США) в 1 мл изотонического раствора NaCl [3]. Животных забивали декапитацией под эфирным наркозом через 5, 15, 30 минут, 3, 6, 12 часов и 1, 2, 3, 5, 10 суток после индукции воспаления. Контролем служили крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1 мл изотонического раствора NaCl.

Исследовали морфофункциональное состояние свободных тучных клеток брюшной полости и фиксированных тучных клеток брыжейки. Для получения перитонеальных тучных клеток брюшную полость промывали 5 мл изотонического раствора NaCl, содержащего гепарин в количестве 5 ЕД/мл. Тучные клетки брюшной полости исследовали в счётной камере при окраске

нейтральным красным [4]. Подсчитывали абсолютное и относительное количество тучных клеток и определяли степени их дегрануляции [5]. Тучные клетки брыжейки исследовали в плёночных препаратах при окрашивании толуидиновым синим [6]. Подсчитывали количество тучных клеток в 100 полях зрения микроскопа при увеличении 400 и распределяли их по степеням дегрануляции [5].

Роль опиоидных δ -рецепторов устанавливали путём применения их селективного блокатора – ICI 174,864, который вводили подкожно в дозе 10 мкг в 0,1 мл изотонического раствора NaCl за 15 мин до вызывания воспаления [7].

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием t -критерия Стьюдента. Достоверными считали различия между средними показателями групп животных при $p \leq 0,05$.

Результаты. В контроле на введение ICI абсолютное количество тучных клеток в брюшной полости было достоверно меньше по сравнению с их количеством у интактных крыс (рис. 1). Это свидетельствует о том, что блокада опиоидных δ -рецепторов приводит к быстрому значительному уменьшению количества перитонеальных тучных клеток, что, в свою очередь, может объясняться выраженной дегрануляцией тучных клеток и снижением числа видимых (окрашивающихся) тучных клеток. Подтверждением этому служат соответствующие уменьшение относительного содержания тучных клеток,

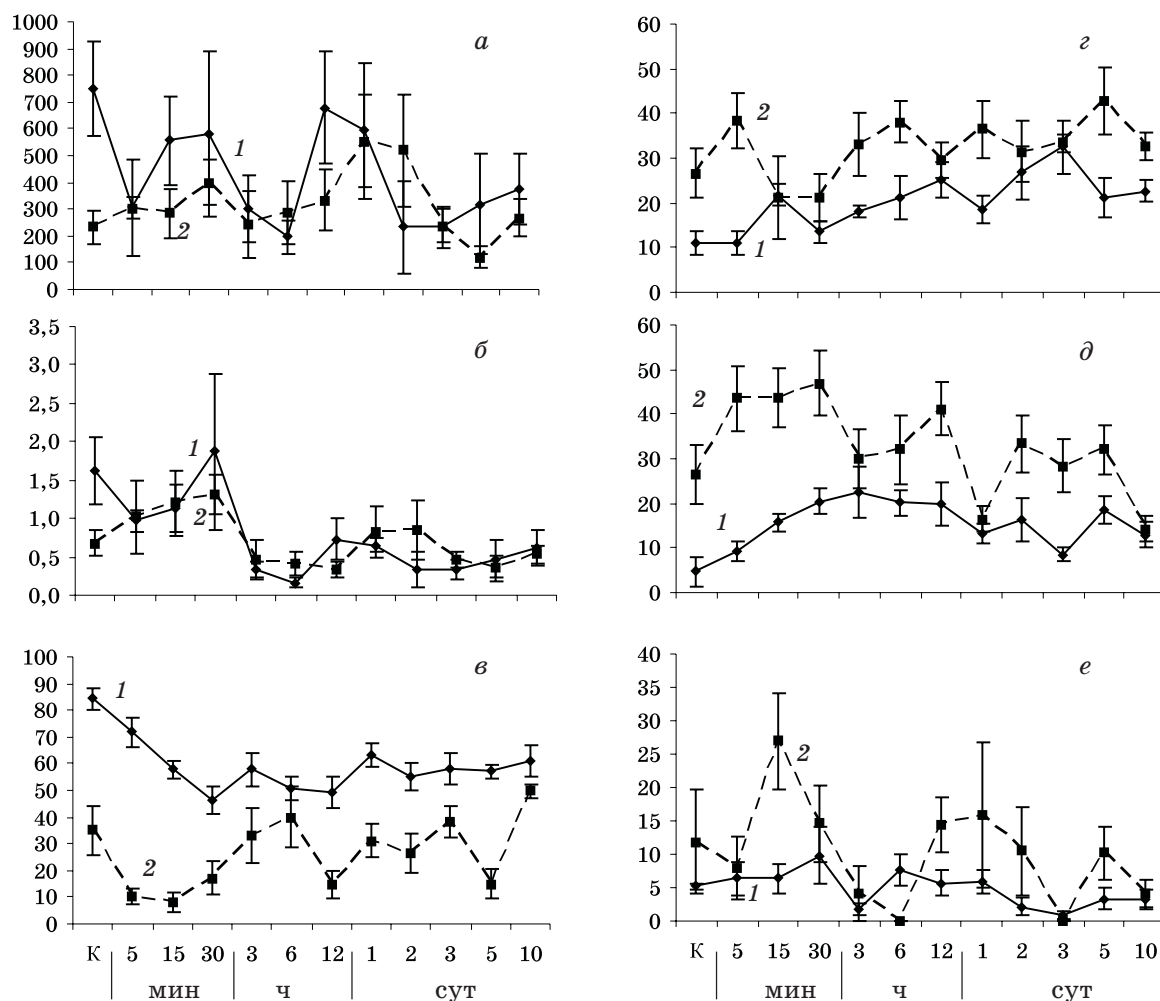


Рис. 1. Тучные клетки брюшной полости крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия ICI (2):
 а – абсолютное количество клеток ($\times 10^3$ на брюшную полость); б – относительное содержание (%);
 в, г, д, е – число intactных клеток и дегранулированных I, II и III степеней соответственно (%)

количества intactных тучных клеток и увеличение числа дегранулированных тучных клеток I, II и III степеней (рис. 1). Всё это показывает, что уже в норме опиоидные пептиды через δ -рецепторы значительно тормозят дегрануляцию тучных клеток, то есть что в тормозящем действии опиоидных пептидов на тучные клетки существенную роль играют δ -рецепторы.

При воспалении на фоне действия ICI абсолютное количество тучных клеток в брюшной полости меньше, чем при естественном течении воспаления, в большинстве сроков исследования, однако недостоверно, что связано с большими индивидуальными колебаниями этого показателя. При этом также отмечается сдвиг второй фазы восстановления количества тучных клеток (связанной с усилением гемопоэза [1]) с 12-го ча-

са – 1-х суток на 1-е – 2-е сутки, а третьей фазы (связанной с пролиферацией) [1] – на 10-е сутки вместо 5-х. Всё это может свидетельствовать о преобладании дегрануляции тучных клеток над их регрануляцией [1] и восстановлением численности. Соответствующие изменения наблюдаются со стороны относительного содержания тучных клеток.

Содержание intactных тучных клеток достоверно снижено в большинстве сроков исследования, за исключением 3-го – 6-го часа и 10-х суток, когда оно восстанавливается и близко к таковому при естественном течении воспаления. Максимальное уменьшение числа intactных тучных клеток происходит на 5-ю – 15-ю минуту, 12-й час и 5-е сутки. Содержание дегранулированных тучных клеток I степени в основном выше, чем при естественном течении воспаления, до-

стоверно – на 5-ю минуту, 6-й час, 1-е, 5-е и 10-е сутки. Содержание дегранулированных тучных клеток II степени также выше практически во все сроки, достоверно – на 5-ю – 30-ю минуту, 12-й час и 2-е – 5-е сутки. Содержание дегранулированных тучных клеток III степени также в основном выше, но достоверно – только на 15-ю минуту. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее возрастает количество дегранулированных тучных клеток II степени дегрануляции.

Таким образом, при воспалении на фоне действия ИСІ дегрануляция перитонеальных тучных клеток значительно усиливается, а их количество, соответственно, снижается.

В брыжейке количество тучных клеток в контроле на действие ИСІ также достоверно меньше, чем у интактных крыс (рис. 2), однако не так значительно, как перитонеальных тучных клеток. Как уже указывалось, это объясняется тем, что тучные клетки брыжейки относятся к фиксирован-

ным тучным клеткам, а не к свободным, как перитонеальные тучные клетки, и, следовательно, продолжают выявляться при окрашивании в виде россыпи гранул или метакроматических пятен даже при полной дегрануляции [1]. В динамике воспаления на фоне действия ИСІ количество тучных клеток в брыжейке в основном даже несколько больше, чем при естественном течении воспаления, в частности, на 15-ю – 30-ю минуту, 6-й час, 1-е и 3-и сутки (рис. 2), что может объясняться усилением не только их дегрануляции, но и регрануляции, а также повышенным притоком костномозговых тучных клеток [1].

Содержание интактных тучных клеток значительно меньше в контроле и с 6-го часа по 10-е сутки, особенно на 10-е сутки. Количество дегранулированных тучных клеток I степени значительно больше в контроле, а также увеличено в большинстве исследуемых сроков воспаления, достоверно – на 30-ю минуту, 12-й час и 1-е сутки и несколько меньше – на 5-е – 10-е сутки, за счёт пре-

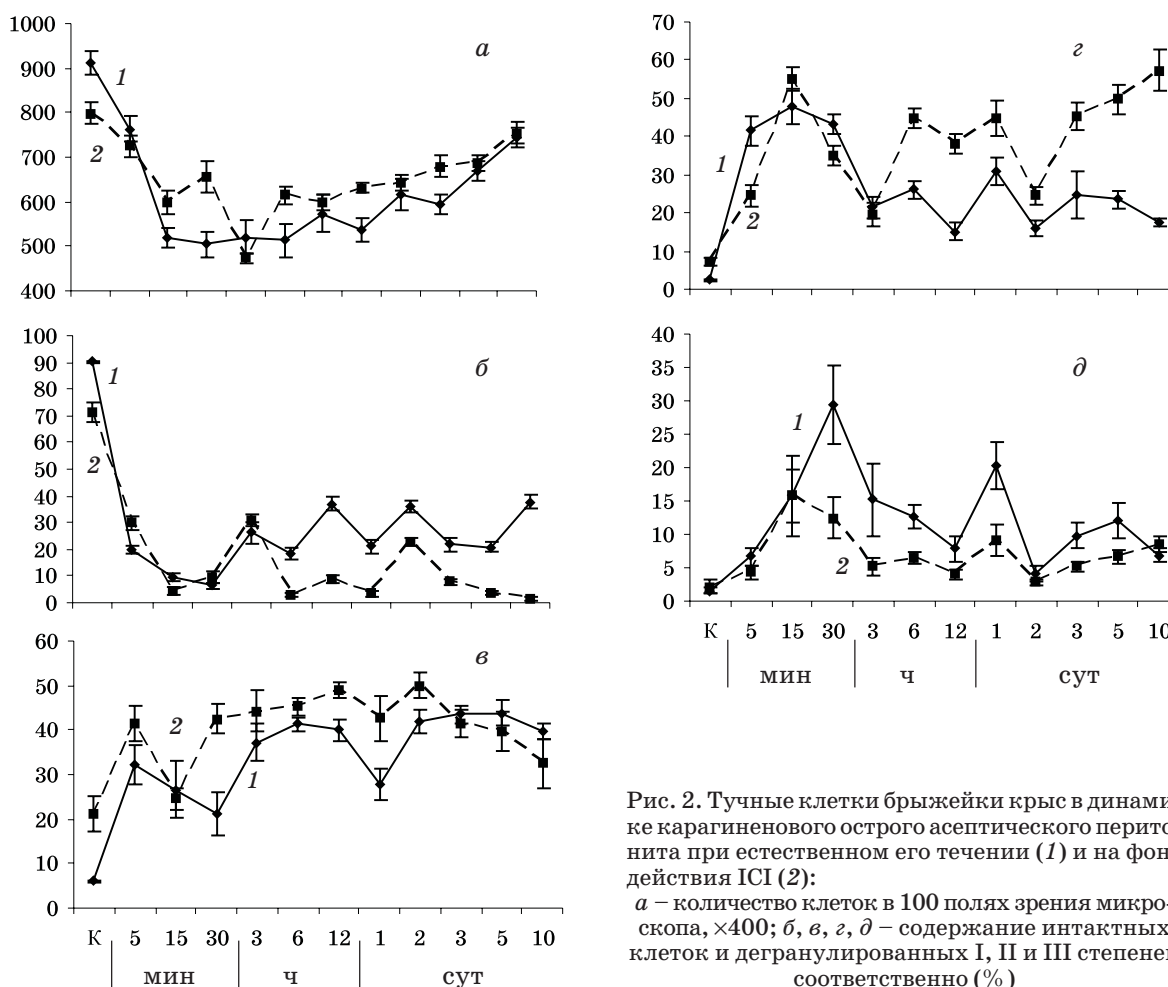


Рис. 2. Тучные клетки брыжейки крыс в динамике карагиненового острого асептического перитонита при естественном его течении (1) и на фоне действия ИСІ (2): а – количество клеток в 100 полях зрения микроскопа, $\times 400$; б, в, г, д – содержание интактных клеток и дегранулированных I, II и III степеней соответственно (%)

обладания тучных клеток других степеней дегрануляции, поскольку совокупное количество дегранулированных тучных клеток повышено. Содержание тучных клеток II степени дегрануляции также достоверно больше в контроле и в большинстве сроков воспаления – с 6-го часа по 10-е сутки. Содержание тучных клеток III степени дегрануляции в основном меньше, чем при естественном течении воспаления, достоверно – на 30-ю минуту, 6-й – 12-й час, 1-е и 3-и сутки, что объясняется преимущественным увеличением количества тучных клеток I и II степеней дегрануляции. Так же, как и со стороны перитонеальных тучных клеток, в брыжейке преобладает дегрануляция тучных клеток II степени.

В целом, в брыжейке при воспалении на фоне действия ICI, как и в брюшной полости, дегрануляция тучных клеток значительно усиливается по сравнению с естественным течением воспаления.

Список литературы

1. Клименко Н. А. Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко, В. А. Перин // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 2–3. – С. 28–35.
2. Клименко Н. А. Роль опиоидных κ -рецепторов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко, В. А. Перин // Эксперим. і клін. медицина. – 2010. – № 4. – С. 10–13.
3. Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 9. – С. 249–253.
4. Клименко М. О. До методу морфологічного вивчення і підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин / М. О. Клименко // Фізіол. журн. АН УРСР. – 1977. – Т. 23, № 5. – С. 705–707.
5. Клименко Н. А. Морфологические критерии интенсивности дегрануляции свободных и фиксированных тканевых базофилов в зависимости от ее типа / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Морфология. – 1997. – Т. 110, № 1. – С. 100–103.
6. Mota I. The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines. Their effect on the mast cells / I. Mota, W. Da Silva // Br. J. Pharmacol. – 1960. – V. 15, № 3. – P. 396–404.
7. Schafer M. Intraleukin 1 β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue / M. Schafer, L. Carter, C. Stein // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 4219–4223.

М.О. Клименко, В.О. Перін

РОЛЬ ОPIOIDНИХ δ -РЕЦЕПТОРІВ В РЕАКЦІЇ ТУЧНИХ КЛІТИН ВОГНИЩА ЗАПАЛЕННЯ

Вивчено морфофункціональний стан вільних тучних клітин черевної порожнини і фіксованих тучних клітин брижі на моделі карагіненового гострого асептичного перитоніту в щурів з використанням селективного блокатора опіоїдних δ -рецепторів ICI 174,864. Показано, що гальмуюча дія опіоїдних пептидів на тучні клітини у значній мірі здійснюється через опіоїдні δ -рецептори.

Ключові слова: запалення, тучні клітини, опіоїдні пептиди, ICI 174,864.

N.A. Klimenko, V.A. Perin

ROLE OF OPIOID δ -RECEPTORS IN INFLAMMATORY FOCUS MAST CELL REACTION

The morphofunctional state of peritoneal free mast cell and mesenteral fixed mast cell is studied on the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats with use of selective blocker of opioid δ -receptors ICI 174,864. It is shown that inhibitory action of opioid peptides on mast cell is particularly realized through opioid δ -receptors.

Key words: inflammation, mast cells, opioid peptides, ICI 174,864.

Поступила 21.09.10

УДК 616-092.9:612.135:616.432

О.О. Виноградов*ДЗ «Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка»*

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ЗМІН ПУЛЬСОВОГО ТИСКУ В ПЕЧЕРИСТИХ СИНУСАХ НА ЦИРКУЛЯЦІЮ КРОВІ В АДЕНОГІПОФІЗІ

Визначено механізми впливу пульсового тиску в печеристих синусах на циркуляцію крові в аденогіпофізі. Встановлено, що зниження пульсового тиску в печеристих синусах призводить до підвищення внутрішньосинусного венозного тиску і порушення відтоку крові з передньої частки гіпофіза.

Ключові слова: *пульсовий тиск, печеристі синуси, аденогіпофіз, венозне повнокров'я.*

Характерною морфофункціональною ознакою печеристих синусів є проходження в їхньому просвіті внутрішньої сонної артерії [1–5]. Пульсовий тиск у печеристих синусах, що створюється скороченнями печеристої частини внутрішньої сонної артерії, істотно впливає на циркуляцію крові в головному мозку [6]. При цьому залишаються дискусійними й недостатньо вивченими питання щодо впливу змін пульсового тиску в печеристих синусах на циркуляцію крові в судинах аденогіпофіза і формування внутрішньоорганних шляхів венозного відтоку, особливо за умов параселярної судинної патології. Незаперечним є те, що при порушенні току крові в печеристих синусах у гіпофізі відбуваються судинні й ендокринні трансформації [6–10]. Ендокринні порушення гіпофізарного походження виявлені й при черепно-мозкових травмах, що супроводжуються порушенням внутрішньочерепної гемодинаміки [8].

Метою роботи було визначення механізмів впливу змін пульсового тиску в печеристих синусах на циркуляцію крові в аденогіпофізі.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 33 безпородних собаках-самцях віком 2,5–4 роки з масою тіла 8–12 кг. Утримання і догляд за тваринами, експериментальне втручання і евтаназія здійснювалися відповідно до принципів Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових то-

варистів, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законів України.

Визначали венозний тиск у печеристому синусі, вивчали архітекtonіку і морфометричні характеристики судинного русла передньої частки гіпофіза в нормі та після порушення пульсового тиску в печеристих синусах. Моделювання порушення пульсового тиску в печеристих синусах виконували в два етапи: 1-й – катетеризація *v. ophthalmica supp.* з вимірюванням вихідного тиску і підведенням лігатури під праву внутрішню сонну артерію; 2-й (перев'язка правої внутрішньої сонної артерії з одночасною реєстрацією тиску.

Запис венозного тиску в печеристих синусах і тиску у внутрішній сонній артерії проводили за допомогою хірургічного поліграфа «Салют». (Венозний і артеріальний тиск вимірювали в мм рт. ст. і перераховували в кПа.) Вивчення судинного русла аденогіпофіза проводили шляхом ін'єкції суспензії чорної туші в 5% -вому розчині желатину.

Отримані дані обробили методами варіаційної статистики [11].

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у собак контрольної групи середній показник венозного тиску в правому печеристому синусі при максимальному артеріальному тиску ($13,24 \pm 0,07$) кПа був ($0,413 \pm 0,006$) кПа, у лівому – ($0,415 \pm 0,008$) кПа (рис. 1).

В експериментальній групі венозний тиск у правому печеристому синусі збільшувався в 1,49 раза, у лівому – в 1,06 раза.

В абсолютних цифрах венозний тиск у правому печеристому синусі після перев'язки правої внутрішньої сонної артерії до входження у печеристий синус був ($0,601 \pm 0,014$) кПа ($p < 0,001$ порівняно з контролем), у лівому – ($0,466 \pm 0,009$) кПа (рис. 1). Тобто можна припустити, що відповідний рівень венозного тиску в печеристих синусах підтримується пульсацією печеристої

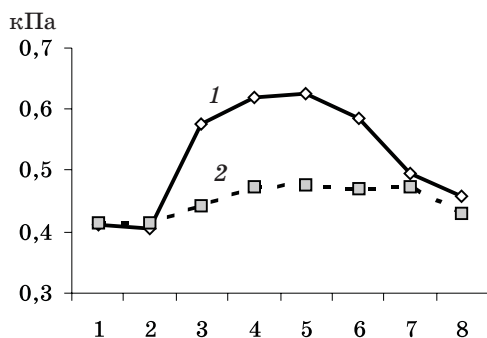


Рис. 1. Венозний тиск у правому (1) і лівому (2) печеристих синусах в залежності від тривалості експериментального впливу:

1 – контрольна група; 2 – дослідна група, до перев'язки внутрішньої сонної артерії; 3 – дослідна група, відразу після перев'язки внутрішньої сонної артерії; 4–6 – дослідні групи, через 24 год, 5 і 10 діб після перев'язки внутрішньої сонної артерії відповідно; 7–8 – дослідні групи, реобтурація після 10- та 30-добової експозиції відповідно

частини внутрішньої сонної артерії. Гостре порушення пульсації внутрішньої сонної артерії в печеристому синусі призводить до зниження пульсового тиску, уповільнення кровообігу в синусах і підвищення внутрішньосинусного венозного тиску.

У відповідь на підвищення венозного тиску в печеристих синусах у передній частці гіпофіза відбулося достовірне збільшення діаметра гілок гіпофізарно-портальних вен, а також подовження їх стовбурів з утворенням звивистості, що розглядалося нами як прояв венозного повнокров'я (таблиця, рис. 2).

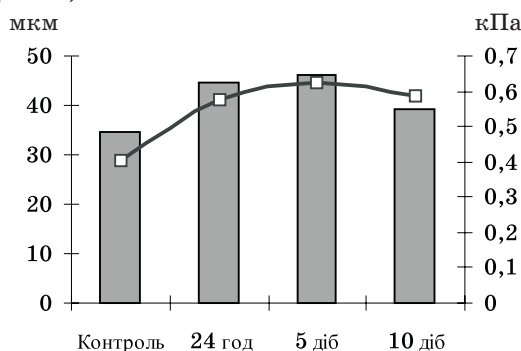


Рис. 2. Діаметр кровоносних судин передньої частки гіпофіза в залежності від тривалості експериментального впливу і венозний тиск у правому печеристому синусі

Діаметри кровоносних судин передньої частки гіпофіза тварин контрольної і дослідних груп, ($M \pm m$) мкм

Кровоносні судини	Контрольна група	Дослідні групи після експозиції протягом		
		24 год	5 діб	10 діб
Короткі ГПВ	$46,80 \pm 0,560$	$60,75 \pm 0,096$	$62,57 \pm 0,317$	$52,13 \pm 0,214$
Гілки 1-го порядку	$35,80 \pm 0,342$	$46,63 \pm 0,606$	$48,11 \pm 0,293$	$44,29 \pm 0,168$
Гілки 2-го порядку	$30,06 \pm 0,643$	$39,00 \pm 0,300$	$40,14 \pm 0,264$	$36,32 \pm 0,071$
Гілки 3-го порядку	$26,10 \pm 0,600$	$34,15 \pm 0,617$	$35,13 \pm 0,354$	$32,07 \pm 0,109$
Гілки 4-го порядку	$20,00 \pm 0,316$	$26,32 \pm 0,211$	$27,14 \pm 0,150$	$28,31 \pm 0,154$
Довгі ГПВ	$42,34 \pm 0,293$	$55,03 \pm 0,366$	$56,63 \pm 0,225$	$51,22 \pm 0,104$
Гілки 1-го порядку	$37,80 \pm 0,374$	$49,55 \pm 0,318$	$51,04 \pm 0,290$	$42,43 \pm 0,229$
Гілки 2-го порядку	$33,60 \pm 0,332$	$44,45 \pm 0,524$	$45,78 \pm 0,315$	$40,02 \pm 0,110$
Гілки 3-го порядку	$24,30 \pm 0,490$	$32,56 \pm 0,616$	$33,54 \pm 0,148$	$28,07 \pm 0,126$
Гілки 4-го порядку	$18,84 \pm 0,325$	$24,10 \pm 0,502$	$24,82 \pm 0,267$	$22,81 \pm 0,243$
Прекапілярні венули	$9,60 \pm 0,288$	$12,43 \pm 0,228$	$12,79 \pm 0,264$	$11,09 \pm 0,229$
Капіляри	$4,50 \pm 0,173$	$5,91 \pm 0,064$	$6,09 \pm 0,354$	$5,24 \pm 0,093$
Посткапілярні венули	$12,00 \pm 0,257$	$16,09 \pm 0,033$	$16,52 \pm 0,150$	$14,55 \pm 0,307$
Виносні вени	$52,73 \pm 0,366$	$64,35 \pm 0,172$	$66,47 \pm 0,213$	$54,09 \pm 0,156$
Дренувальні вени	$74,76 \pm 0,468$	$97,95 \pm 0,350$	$101,87 \pm 0,354$	$85,15 \pm 0,183$

Примітки: 1. ГПВ – гіпофізарно-портальні вени.
2. $p < 0,001$; порівняно з контролем.

Венозне повнокров'я в системі гіпофізарно-портальних вен досягало максимального розвитку на 5-ту добу експерименту (таблиця, рис. 2). Зі збільшенням часу після перев'язки відбувається помітна стабілізація процесу, яка супроводжується зменшенням виразності венозного повнокров'я, про що свідчило зменшення діаметра гіпофізарно-портальних вен і їх гілок, яке забезпечується перебудовою судинного русла передньої частки гіпофіза, спрямованою на перерозподіл циркуляції та відтоку крові по венозних магістралях, що формуються внутрішньоорганно. Процес стабілізації судинного русла більш виражений у передньому і середньому відділах верхніх і центральних ділянок передньої частки гіпофіза.

Статистично вірогідно встановлено, що зміни венозного тиску в печеристих синусах, а також венозне повнокров'я в судинному руслі передньої частки гіпофіза пов'язані з експериментальним впливом. Виявлена

стійка кореляційна залежність між величиною венозного тиску в печеристих синусах і ступенем виразності венозного повнокров'я, яке характеризує діаметр судин мікроциркуляторного русла передньої частки гіпофіза, при різній експозиції експерименту.

Узагальнюючи результати досліджень та зіставляючи їх з даними [6–10], ми дійшли висновку, що зниження пульсового тиску в печеристих синусах призводить до підвищення внутрішньосинусного венозного тиску і порушення відтоку крові з передньої частки гіпофіза. Кількісний аналіз морфофункціональних показників венозного кровообігу в печеристих синусах може бути основою для прогнозування порушень у передній частці гіпофіза при зміні пульсового тиску в печеристих синусах при параселярній судинній патології (синус-тромбоз, наслідки черепно-мозкової травми, парагіпофізарні гематоми, каротидно-кавернозний свищ тощо).

Список літератури

1. *Виноградов А. А.* Индивидуальная анатомическая изменчивость артериовенозных взаимоотношений в пещеристом синусе / А. А. Виноградов, И. В. Андреева, О. А. Виноградов // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – № 2. – С. 23–25.
2. *Вовк Ю. М.* Морфологія пазух твердої мозкової оболонки людини / Ю. М. Вовк, Т. А. Фоміних, В. В. Спригін // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 25–28.
3. *Conesa H. A.* Gross anatomy of the cavernous region / H. A. Conesa, E. A. Zadorecki, M. C. Lozano // The Cavernous Sinus: a Multidisciplinary Approach to Vascular and Tumorous Lesions. – Wien–N.Y. : Springer-Verlag, 1987. – P. 43–55.
4. *Isolan G.* Microsurgical anatomy of the arterial compartment of the cavernous sinus / G. Isolan, E. de Oliveira, J. P. Mattos // Archives Pshiatr. Neuropsychiatr. – 2005. – Vol. 63 (2–A). – P. 259–264.
5. *Anatomy of the cavernous sinus region* / S. Marinkovic, H. Gibo, R. Vucevic, P. Petrovic // J. Clin. Neuroscience. – 2001. – Vol. 8, Issue 4, Part 1. – P. 78–81.
6. *Виноградов А. А.* Морфофункціональна адаптація передньої доли гіпофіза при тромбозі кавернозного синуса / А. А. Виноградов, О. А. Виноградов // Наук. праці IV Міжрегіон. наук.-практ. конф. «Актуальні питання біології та медицини». – Луганськ, 2006. – С. 17–19.
7. *Дворецков А. И.* Риногенный тромбоз пещеристого синуса у больной 77 лет, страдающей сахарным диабетом, закончившийся выздоровлением / А. И. Дворецков // Вестник оториноларингологии. – 1988. – № 4. – С. 83–84.
8. *Мацко Д. Е.* Нарушение кровообращения в гипофизе при нейрохирургической патологии головного мозга / Д. Е. Мацко // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 1986. – № 3. – С. 38–44.
9. *Медведев Ю. А.* Синдром сдавления гипофиза в турецком седле – механизмы развития, патологическая анатомия / Ю. А. Медведев, Т. Ф. Савостьянов, О. Э. Деникина // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 3. – С. 32–38.
10. *Сербиненко Ф. А.* Церебральная гемодинамика у больных с каротидно-кавернозными соустьями / Ф. А. Сербиненко, В. А. Шахнович, С. Б. Яковлев // Матер. III съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 366–367.
11. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

О.А. Виноградов

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ПУЛЬСОВОГО ДАВЛЕНИЯ В ПЕЩЕРИСТЫХ СИНУСАХ НА ЦИРКУЛЯЦИЮ КРОВИ В АДЕНОГИПОФИЗЕ

Определены механизмы влияния пульсового давления в пещеристых синусах на циркуляцию крови в аденогипофизе. Установлено, что снижение пульсового давления в пещеристых синусах

приводит к повышению внутрисинусного венозного давления и нарушению оттока крови из передней доли гипофиза.

Ключевые слова: пульсовое давление, пещеристые синусы, аденогипофиз, венозное полнокровие.

O. A. Vinogradov

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL MECHANISMS OF THE EFFECT OF CHANGES PULSE PRESSURE IN THE CAVERNOUS SINUS ON BLOOD CIRCULATION IN ADENOHYPOPHYSIS

The mechanisms of the influence of pulse pressure in the cavernous sinus on blood circulation in the adenohypophysis was studied. Established that the decrease in pulse pressure in the cavernous sinus leads to increased intra-sinuses venous pressure and a violation of the outflow of blood from the anterior pituitary gland.

Key words: pulse pressure, cavernous sinuses, adenohypophysis, venous hyperemia.

Поступила 30.08.10

УДК 616.36-018.74-053.1/.31-091.8-02:618.3-06:616.155.194.8

*Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева**Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Изучены морфометрические особенности звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов печени плодов и новорождённых от матерей с сахарным диабетом 1-го типа. Установлено, что степень выраженности морфологических показателей звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов печени зависит от степени тяжести сахарного диабета матери. Максимальный уровень компенсаторно-приспособительных механизмов звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов отмечается при СД средней степени тяжести, тогда как при СД тяжёлой степени отмечаются истощение механизмов адаптации и признаки угнетения клеточного метаболизма.

Ключевые слова: печень, гепатоциты, звёздчатые ретикулоэндотелиоциты, новорождённый, плод, сахарный диабет 1-го типа.

В настоящее время отчётливо прослеживается тенденция к увеличению числа беременных, больных сахарным диабетом (СД). Эффективная инсулинотерапия и рациональная диета позволили больным СД женщинам нормализовать репродуктивную функцию [1–4]. Однако практика показывает, что СД и беременность отрицательно влияют друг на друга. При СД происходит нарушение всех видов обмена, в том числе микроциркуляции и иммунного статуса [5]. Сопутствующие СД осложнения, особенно ангиопатии, преэклампсии, приводят к развитию диабетической фетопатии и хронической гипоксии, которые неблагоприятно воздействуют на формирование и функционирование многих органов и тканей, в том числе иммунной системы [6, 7]. Макрофагальная система печени представлена звёздчатыми ретикулоэндотелиоцитами (ЗРЭ), или клетками Купфера, которые являются по своему происхождению, строению и функциям макрофагами и составляют до 80–90 % фиксированных макрофагов ретикулоэндотелиальной системы [8, 9]. ЗРЭ имеют большое значение в регуляции структурного гомеостаза печени, влияют на рост и регенерацию гепатоцитов, поддерживают иммунологический гомеостаз, участвуют в метаболизме железа, синтезе эритропоэтина и т. д. [8, 9].

Анализ последних исследований показал неблагоприятное влияние СД 1-го типа матери на формирование сердечно-сосудистой и эндокринной систем плода [10, 11]. Данные о влиянии СД 1-го типа матери на макрофагальную систему печени плодов и новорождённых немногочисленны и разноречивы. В связи со сказанным целью настоящего исследования явилось изучение влияния СД 1-го типа матери на макрофагальную систему печени плодов и новорождённых.

Материал и методы. Исследование проводили на препаратах печени плодов и новорождённых детей от матерей, беременность которых была осложнена СД 1-го типа. В зависимости от степени тяжести СД 1-го типа исследуемый материал был разделён на три группы: D_1 – от матерей с СД лёгкой степени тяжести (19 случаев), D_2 – средней степени тяжести (23), D_3 – тяжёлой степени (26). Причиной смерти плодов, вошедших в исследуемые группы, явились острые нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения, тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Новорождённые погибали от ишемически-гипоксических поражений ЦНС. Группу контроля (К) составили новорождённые, выношенные в условиях физиологически протекавшей беременности и погибшие по тем же причинам, что и новорождённые исследуемых групп (22 случая).

© Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева, 2011

Для морфологического исследования из печени вырезали кусочки из трёх зон и фиксировали их в 10% -ном растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергали стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% -ный спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливали целлоидин-парафином. Из приготовленных блоков делали серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Морфологически печень изучали с использованием гистологических (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизон), гистохимических (метод Браше и Фельгена – Россенбека) окрасок. Методом Фельгена – Россенбека определяли содержание ДНП в ядрах ЗРЭ (контролем служила реакция гидролиза с HCl) [12].

Морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus DR-Soft (Япония). Полученный цифровой массив данных обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного, альтернативного и корреляционного анализов. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия (n_1+n_2-2). При определении степени вероятности допускали точность $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В печени новорождённых группы контроля гистоархитектоника сохранена, балочно-радиарное строение прослеживается чётко. В центральных венах отмечается умеренное полнокровие, синусоиды неравномерно расширены. Гепатоциты с эозинофильной зернистой цитоплазмой и округлым базофильным ядром. В синусоидах обнаруживаются ЗРЭ, представленные крупными клетками непра-

вильной формы с множественными псевдоподиями. Оптическая плотность ДНП в ядре составила $(0,2822\pm0,0031)$ усл. ед., а РНП в цитоплазме – $(0,1535\pm0,0021)$ усл. ед. Морфометрические показатели ЗРЭ плодов и новорождённых группы контроля представлены в таблице.

При лёгкой степени тяжести СД 1-го типа матери в печени плодов и новорождённых (группа D_1) существенных морфологических отличий от группы контроля не обнаруживается, однако венозное полнокровие центральных вен и синусоидов более выражено. Показатель оптической плотности ДНП в ядре ЗРЭ составил $(0,2315\pm0,0024)$ усл. ед., что ниже аналогичного показателя группы контроля, а РНП в цитоплазме – $(0,1801\pm0,0013)$ усл. ед. Между показателями оптической плотности ДНП в ядре и РНП цитоплазмы группы контроля и группы D_1 имеется сильная обратная взаимосвязь ($r=-0,78$; $p<0,05$). Морфометрические показатели ЗРЭ плодов и новорождённых группы D_1 представлены в таблице. Как видно из таблицы, в ЗРЭ достоверно увеличен диаметр клетки и снижен ядерно-цитоплазматический индекс за счёт увеличения объёма цитоплазмы по сравнению с контрольной группой, что указывает на повышение уровня морфофункциональной активности.

При СД средней тяжести (группа D_2) в печени плодов и новорождённых усиливается полнокровие центральных вен, отмечаются умеренная дисконкомплексация балочного строения, диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, появляются одиночные двуядерные гепатоциты. Отмечается пролиферация ЗРЭ, которые крупнее, чем в контрольной и D_1 группах, с большим количеством псевдоподий, цитоплазма

Морфометрические показатели и ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов печени плодов и новорождённых от матерей с СД 1-го типа ($M\pm m$)

Показатель	Группы сравнения			
	K	D_1	D_2	D_3
Диаметр ядра, мкм	$6,80\pm0,03$	$5,66\pm0,13$	$5,04\pm0,08^{*\wedge}$	$9,24\pm0,06^{*\wedge}$
Объём ядра, мкм ³	$98,20\pm1,08$	$81,90\pm0,08$	$73,01\pm2,21^{*\wedge}$	$114,4\pm2,6^{*\wedge\#}$
Диаметр клетки, мкм	$19,60\pm0,01$	$20,400\pm0,006^*$	$24,12\pm0,11^{*\wedge}$	$14,90\pm0,06^{*\wedge\#}$
Объём клетки, мкм ³	$155,23\pm6,17$	$161,55\pm4,82$	$191,01\pm7,81^{*\wedge}$	$127,03\pm3,81^{*\wedge\#}$
Объём цитоплазмы, мкм ³	$56,73\pm2,28$	$79,65\pm3,02^*$	$118,00\pm2,46^{*\wedge}$	$12,63\pm3,10^{*\wedge\#}$
ЯЦИ	$0,34\pm0,01$	$0,27\pm0,03^*$	$0,20\pm0,01^{*\wedge\#}$	$0,62\pm0,02^{*\wedge\#}$

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с аналогичными показателями группы K; \wedge группы D_1 ; $\#$ группы D_2 .

оптически плотная, с повышением реакции на РНП и снижением реакции на ДНП – ($0,1842 \pm 0,0038$) и ($0,2365 \pm 0,0015$) усл. ед. соответственно. Как видно из таблицы, в ЗРЭ достоверно уменьшены диаметр, объём ядра, показатель ЯЦИ, но достоверно увеличены диаметр и объём клетки по сравнению как с контрольной группой, так и с группой D₁ за счёт увеличения объёма цитоплазмы. Обнаруженные изменения указывают на повышение морфофункциональной активности, что, видимо, обусловлено хронической гипоксией, причиной которой является нарушение микроциркуляции и клеточного метаболизма, возникающее под влиянием СД матери [5, 13].

При тяжёлом СД матери (группа D₃) в печени плодов и новорождённых обнаруживается выраженная диффузная жировая дистрофия гепатоцитов, появляются гипертрофированные одно- и двоядерные гепатоциты по периферии дольки, а также сморщенные с фрагментированными ядрами гепатоциты в средней трети дольки и местами центрлобулярно. Отмечается массивная пролиферация ЗРЭ, однако в большинстве клеток отсутствуют псевдоподии, цитоплазма их светлая, ядра фрагментированы. Оптическая плотность ДНП в ядре составила ($0,4204 \pm 0,0061$) усл. ед., а РНП в цитоплазме – ($0,0718 \pm 0,003$) усл. ед., что указывает на резкое снижение морфофункциональной активности ЗРЭ печени плодов и новорождённых как по сравнению с контрольной группой, так и с остальными группами сравнения. Как видно из таблицы, в ЗРЭ достоверно уменьшены диаметр, объём клетки по сравнению как с контрольной группой, так и группами D₁ и D₂ за счёт уменьшения объёма цитоплазмы. В то же время отмечается достоверное увеличение показателей ЯЦИ, диаметра и объёма ядра за счёт их набухания.

Таким образом, при более лёгкой степени СД неблагоприятные обстоятельства, обусловленные сосудистыми нарушениями, приводят к стимуляции компенсаторных реакций макрофагальной системы, а при более тяжёлом течении СД ЗРЭ неспособны к проявлению достаточно выраженных компенсаторных процессов. Одной из причин этого, возможно, является наличие в таких случаях, наряду с микро-и макроангиопатией, хронической гипоксии [14, 15]. На фоне развивающейся фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода отмечается нарастание дис-

трофических изменений гепатоцитов печени плодов и новорождённых различной степени выраженности, которые обнаруживаются преимущественно перипортально, указывая тем самым, что именно эти отделы реагируют на гипоксию в первую очередь [13, 16].

При СД 1-го типа средней степени тяжести отмечается гиперплазия ЗРЭ с активацией их макрофагальной активности, что проявляется увеличением их размеров за счёт увеличения морфометрических и оптических параметров цитоплазмы и увеличения псевдоподий, что, по мнению многих авторов, указывает на повышение уровня морфофункциональной активности печени [8, 15]. При тяжёлом СД матери ЗРЭ печени плодов и новорождённых также гиперплазированы, однако уменьшение размера клеток за счёт морфометрических и оптических показателей цитоплазмы, отсутствие псевдоподий указывают на истощение их морфофункциональной активности.

По-видимому, повышенная активация ЗРЭ при СД средней степени тяжести приводит к их морфофункциональному истощению при дальнейшем утяжелении СД матери.

Выводы

1. СД 1-го типа матери оказывает неблагоприятное влияние на морфологическое состояние паренхимы печени плодов и новорождённых, вызывая развитие венозного полнокровия, жировой дистрофии и склеротических изменений.

2. Морфофункциональная активность звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов печени плодов и новорождённых увеличивается при СД лёгкой и средней степени тяжести. Адаптационно-приспособительные механизмы звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов в виде гиперплазии, гипертрофии и признаков активного метаболизма ДНП и РНП максимально выражены при СД лёгкой и средней степени тяжести и снижаются при тяжёлой.

3. Максимальное напряжение адаптационно-приспособительных реакций макрофагальной системы отмечается в печени плодов и новорождённых от матерей с СД средней степени тяжести, тогда как при тяжёлом СД они истощены, что проявляется в виде гипоплазии, потери псевдоподий и признаков угнетения метаболизма ДНП и РНП.

Перспективным является изучение иммуногистохимических особенностей макрофагальной системы печени плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией различной степени тяжести с помощью моноклональных антител к CD68.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Инсулиноterapia сахарного диабета на современном этапе / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 24–27.
2. Арбатская Н. Ю. Сахарный диабет типа 1 и беременность / Н. Ю. Арбатская, И. Ю. Демидова // Consilium medicum : Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – Т. 5, № 9. – С. 494–500.
3. Беременность у больных сахарным диабетом: всеукраинский мониторинг течения и исходов / В. И. Медведь, Т. В. Авраменко, Е. Н. Шкабаровская [и др.] // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2006. – № 3. – С. 89–94.
4. Дедов И. И. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 12. – С. 7–9.
5. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю. Э. Доброхотова, А. П. Милованов, Л. Х. Хейдар, М. В. Юшина // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С. 37–42.
6. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study / M. C. M. Macintosh, K. M. Fleming, J. A. Bailey [et al.] // BMJ. – 2006. – № 4. – P. 1–6.
7. Федорова М. В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М. В. Федорова, В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин. – М. : Медицина, 2001. – 288 с.
8. Айдагулова С. В. Полиморфизм звездчатых клеток печени и их роль в фиброгенезе / С. В. Айдагулова, В. И. Капустина // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 8. – С. 93–97.
9. Мироджов К. Г. Синусоидальные клетки печени: природа, функциональная характеристика и кооперативная взаимосвязь / К. Г. Мироджов, В. Л. Павлов // Арх. патол. – 1991. – № 6. – С. 72–76.
10. Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age / F. S. E. Ahlsson, B. Diderholm, U. Ewald, J. Gustafsson // Pediatrics. – 2007. – V. 120. – P. 958–965.
11. Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes / P. M. Catalano, A. Thomas, L. Huston-Presley, S. B. Amini // Diabetes care. – 2007. – V. 30, Suppl. 2. – P. 12–15.
12. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс – М. : Иностран. лит-ра, 1962. – 962 с.
13. Вернигородский В. С. Современные проблемы сахарного диабета и беременности / В. С. Вернигородский, Н. Н. Вдовиченко. – Винница, 2003. – 128 с.
14. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
15. Toth C. A. Liver endocytosis and Kupffer cells / C. A. Toth, P. Thomas // Hepatology. – 1992. – Vol. 16. – P. 255.
16. Иваников И. О. Общая гепатология / И. О. Иваников, В. Е. Сюткин, В. М. Говорун – М., 2002. – 111 с.

О.С. Проценко, Н.О. Ремниова

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МАКРОФАГАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ

Вивчені морфометричні показники зірчастих ретикулоендотеліоцитів плодів і новонароджених від матерів з цукровим діабетом 1-го типу. Встановлено, що ступінь вираженості морфологічних показників зірчастих ретикулоендотеліоцитів печінки новонароджених залежить від ступеня тяжкості цукрового діабету матері. Максимальний рівень компенсаторно-приспосувальних механізмів зірчастих ретикулоендотеліоцитів визначається при ЦД середнього ступеня важкості, тоді як при ЦД тяжкого ступеня визначаються виснаження механізмів адаптації та ознаки пригнічення клітинного метаболізму.

Ключові слова: печінка, гепатоцити, зірчасті ретикулоендотеліоцити, новонароджений, плід, цукровий діабет 1-го типу.

E.S. Protsenko, N.A. Remniova

MORPHOLOGICAL FEATURES OF MACROPHAGAL SYSTEM OF LIVER IN FOETUS AND NEWBORN FROM MOTHERS WITH DIABETES I TYPE

Morphometric parameters of stellate reticuloendotheliocytes of liver in foetus and newborn from mothers with diabetes I type were studied. Established that the intensity of morphometric parameters of liver stellate reticuloendotheliocytes depends on the severity of maternal diabetes I type. The maximum level of compensatory-adaptive mechanisms of liver stellate reticuloendotheliocytes was registered at moderate diabetes I type, whereas at severe diabetes I type exhaustion of adaptation mechanisms and signs of depression of cellular metabolism were observed.

Key words: liver, hepatocytes, Kupffer cells, newborn, fetus, diabetes I type.

Поступила 25.10.10

УДК 612.354+577.125

Н.А. Бабенко, Г.В. Стороженко, В.В. Гарькавенко*НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина*

РОЛЬ N-АЦЕТИЛ-D-ЭРИТРОСФИНГОЗИНА В НАРУШЕНИИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Изучали воздействие N-ацетил-d-эритросфингозина (C_2 -церамида) на жизнеспособность изолированных гепатоцитов 3-месячных крыс, а также на обмен холестерина, нейтральных липидов и фосфолипидов. Под действием C_2 -церамида происходит активация липогенеза, захват клетками [^{14}C]линолевой кислоты из среды инкубации и выход липидов в культуральную среду, предшествующие снижению жизнеспособности клеток. C_2 -церамид снижает жизнеспособность гепатоцитов, и этот эффект зависит от концентрации липида в инкубационной среде.

Ключевые слова: *церамид, гепатоциты, липогенез, нейтральные липиды, фосфолипиды.*

Церамид – сфинголипид, входящий в состав плазматической мембраны и играющий важную роль в её структурно-функциональной организации. Помимо участия в структурной функции, церамиды могут выступать в роли вторичных мессенджеров при передаче разнообразных сигналов.

Эксперименты, проведённые с синтетическим аналогом церамида, имеющим укороченную жирнокислотную цепь, – N-ацетил-d-эритросфингозином (C_2 -церамид), показали, что церамид способен индуцировать гибель клеток по апоптотическому типу, вызывая межнуклеосомную деградацию ДНК и характерные морфологические изменения в структуре клетки [1, 2]. Нарушения в обмене церамида и метаболически связанных с ним сфинголипидов могут являться причиной серьёзной патологии. Среди врождённой патологии, связанной с недостаточной выработкой церамида, нарушениями в работе сфингомиелинового цикла и, в частности, ферментов сфингомиелиназы, можно выделить синдром Ниманна–Пика, вызванный мутациями в гене кислой лизосомальной сфингомиелиназы SMPD1 и, как следствие, невозможностью сфингомиелина превращаться в церамид. С другой стороны, с избыточным накоплением церамидов в клетке сегодня связывают такую патологию, как синдром Альцгеймера, алкогольные и неалкогольные жировые гепатозы пе-

чени, стеатозы, возникающие при хронических гепатитах, а также ряд хронических заболеваний [3] и патологических процессов, ассоциированных со старением [4].

Церамид может воздействовать на метаболизм различных групп липидов в клетке. Так, на клетках ВНК (Baby Hamster Kidney) показано, что экзогенный C_2 -церамид (20 μM) уже через 2 часа инкубации вызывал подавление синтеза фосфатидилхолина, холестерина (ХС), сфинголипидов и усиление синтеза диацилглицеролов (ДАГ) [5]. Авторы связывают подобные эффекты короткоцепочечных церамидов с ингибированием цитидилтрансфераз и торможением нормального биосинтеза сфингомиелина. Кроме того, отмечается корреляция между активацией в клетке сфингомиелиназы и выходом свободных жирных кислот (СЖК) из клеток, что наблюдается также и при действии различных цитотоксинов, таких как FAS и TNF- α [6, 7]. Индукция экзогенным природным церамидом быстрого высвобождения СЖК, по мнению авторов, является одним из первых признаков изменений метаболизма липидов, приводящих впоследствии к апоптозу. Таким образом, выход СЖК и внутриклеточная генерация церамида при действии цитотоксинов – процессы, тесно связанные между собой.

В то же время роль церамидов в патогенезе заболеваний определяется не только их

© Н.А. Бабенко, Г.В. Стороженко, В.В. Гарькавенко, 2011

участием в апоптотическом сигналинге, но также и в работе ряда регуляторных сигнальных каскадов в клетке. Показано, что избыточное накопление в клетках церамидов приводит к подавлению сигнальных путей, ответственных за передачу различных гормональных влияний и может со временем вызывать инсулинорезистентность [4].

Помимо названных специфических эффектов церамида, следует отметить центральную роль этого липида в развитии стрессорных реакций в клетке. Предполагается, что церамид координирует стрессорный ответ в клетке, который является универсальным для различных эукариотических организмов [8].

Однако, несмотря на актуальность исследований патологических процессов, вызываемых нарушениями в функционировании сфингомиелинового цикла, механизмы повреждения гепатоцитов и пути развития патологии печени остаются не до конца изученными. В связи с этим целью наших исследований явилось изучение изменений липидного обмена при добавлении в среду инкубации гепатоцитов короткоцепочечного C_2 -церамида.

Материал и методы. Гепатоциты 3-месячных крыс-самцов линии Вистар выделяли методом [9]. Клетки инкубировали в среде 199 (Хенкса) (pH 7,5) с добавлением 12 мМ HEPES, 1 мМ дитиотрейтола, 0,1 % БСА, 61 мг/л пенициллина, 100 мг/л стрептомицина в присутствии C_2 -церамида (N-ацетил-d-эритросфингозин) в концентрациях 15, 30 и 60 μ M в течение 1,5 или 3 часов при 37 °C. Жизнеспособность гепатоцитов после инкубации оценивали путём окрашивания трипановым синим. Для определения активности внутриклеточных синтетических процессов гепатоциты инкубировали в присутствии предшественников синтеза липидов – [14 C]H₃COONa (25,4 мкКи/мл среды) и [14 C]линолевой кислоты (0,25 мкКи/мл сре-

ды). Экстракцию липидов осуществляли по методу [10]. Фракционирование индивидуальных представителей липидов производили методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля (пластинки «Sorbfil», Россия) в системах растворителей гексан : диэтиловый эфир : ледяная уксусная кислота (73 : 25 : 2, по объёму) для ДАГ, СЖК, фосфолипидов (ФЛ), триглицеридов (ТГ). Пятна липидов проявляли в парах йода и идентифицировали путём сравнения со стандартами. Количественное содержание нейтральных липидов определяли методом [11], содержание белка в пробах – методом [12]. Радиоактивность проб, содержащих меченые [14 C]липиды, определяли с помощью счётчика радиоактивности БЭТА.

Для обработки данных использовали одно- и двухфакторный дисперсионный анализ и t-критерий Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследования воздействия N-ацетил-d-эритросфингозина на клетках NB16 нейробластомы, проведённые авторами [13], показали, что C_2 -церамид (20 μ M) снижает жизнеспособность клеток через 24 часа на 75 % и вызывает появление некротических клеток, тогда как обработка этих клеток C_2 -церамидом в концентрации 40 μ M приводила к большему числу повреждённых клеток в более ранние сроки инкубации. В работе [14] действие C_2 -церамида 12 μ M в течение 24 часов не влияло на жизнеспособность мезенгиальных клеток, однако при высоких концентрациях C_2 -церамида (50 μ M) уже после четырёх часов инкубации их жизнеспособность снижалась на 50 %.

В нашей работе кратковременное воздействие возрастающих концентраций C_2 -церамида снижало жизнеспособность клеток по сравнению с контролем (рис. 1, а), при-

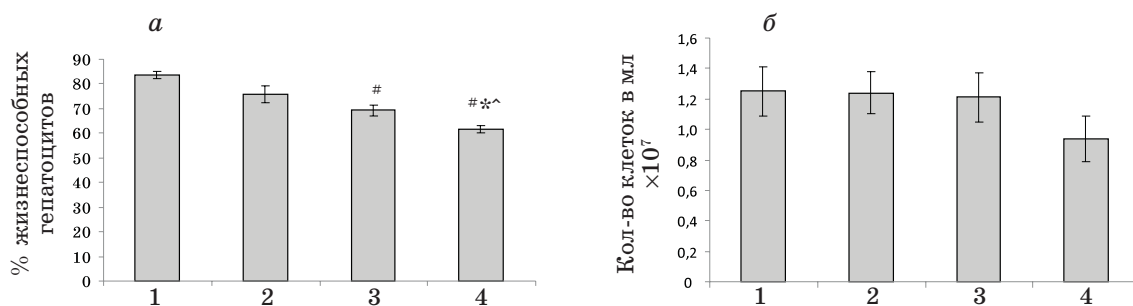


Рис. 1. Влияние C_2 -церамида на жизнеспособность (а) и количество (б) гепатоцитов:

1 – контроль; 2 – церамид 15 μ M; 3 – 30 μ M; 4 – 60 μ M.

$p < 0,05$ [#] в сравнении с контролем (1); * с группой 2; ^ с группой 3

чём добавление C_2 -церамида в концентрации $60 \mu M$ приводило к значительному снижению жизнеспособности гепатоцитов на фоне тенденции к уменьшению количества клеток в среде инкубации по сравнению как с контрольной группой, так и с клетками, в культуральную среду которых добавляли церамид 15 и $30 \mu M$ (рис. 1, б).

В исследованиях [15, 16] показано, что коротко- и длинноцепочечные церамиды способны образовывать в клеточных мембранах стабильные участки повышенной проницаемости, так называемые церамидные каналы, пропускная способность которых зависит от концентрации свободного церамида в мембране. Подобным повышением проницаемости мембран можно объяснить снижение жизнеспособности гепатоцитов в настоящей работе.

В наших исследованиях краткосрочная инкубация изолированных гепатоцитов в присутствии C_2 -церамида $60 \mu M$ вызвала накопление в клетках вновь синтезированных насыщенных жирных кислот (рис. 2). Из-

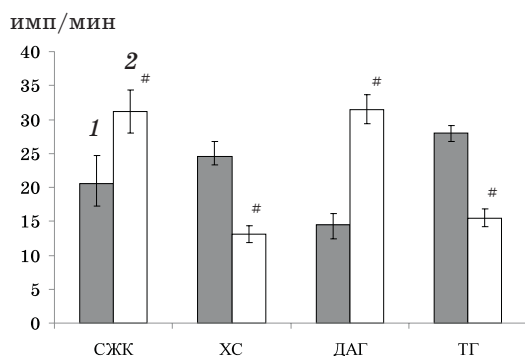


Рис. 2. Влияние C_2 -церамида $60 \mu M$ (2) на содержание липидов, меченных $[^{14}C]CH_3COONa$, в гепатоцитах. # $p < 0,05$ в сравнении с контролем (1)

вестно, что насыщенные жирные кислоты являются субстратом для синтеза длинноцепочечных церамидов в клетках. Короткоцепочечный экзогенный церамид стимулирует синтез C_{16} - и C_{18} -церамидов [17, 18]. Это даёт нам основание предполагать, что активация липогенеза в гепатоцитах в настоящей работе связана с подготовкой клеток к синтезу длинноцепочечных церамидов. Также C_2 -церамид $60 \mu M$ вызывал накопление в гепатоцитах вновь синтезированных ДАГ (рис. 2). Следует отметить, что рост уровня ДАГ в клетке, наряду с ростом содержания эндогенных церамидов, наблюдается при развитии таких патологий, как инсулинорезистентность [4]. Показано, что C_2 -церамид подавляет активность цитидилил-

трансферазы – ключевого фермента синтеза фосфатидилхолина [5], в результате чего уровень ДАГ, являющихся предшественниками синтеза фосфатидилхолина, возрастает. Однако в нашем эксперименте основная причина повышения синтеза ДАГ в гепатоцитах (рис. 2) – повышение синтеза в клетках его предшественника – пальмитиновой кислоты и усиление включения в состав липида других жирных кислот (рис. 3). Полученные нами данные согласуются с полученными ранее данными [19].

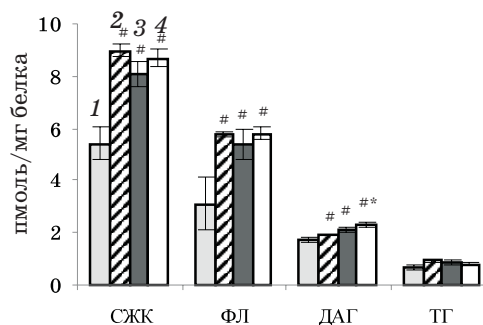


Рис. 3. Влияние различных концентраций C_2 -церамида $15 \mu M$ (2), $30 \mu M$ (3), $60 \mu M$ (4) на содержание липидов, меченных $[^{14}C]$ линолевой кислотой, в гепатоцитах. $p < 0,05$ # в сравнении с контролем (1); * с группой 2

Исследование включения метки в гепатоциты показало, что C_2 -церамид усиливал захват клетками $[^{14}C]$ линолевой кислоты, которая впоследствии включалась преимущественно в СЖК и ФЛ (рис. 3). Однако увеличения включения метки в ТГ при этом не происходило, что может свидетельствовать о подавлении диacyлиглицеридацилтрансферазы и нарушении ацилирования ДАГ с образованием ТГ.

Согласно данным [20, 21], ряд неспецифических воздействий в клетках печени сопряжен с повышением активности десатураз и элонгаз. Таким образом, повышенное содержание $[^{14}C]$ СЖК в гепатоцитах, инкубированных в присутствии C_2 -церамида, можно объяснить не только активным захватом клетками $[^{14}C]$ линолевой кислоты, но и усилением синтеза СЖК в ходе активации их элонгации и десатурации.

Известно, что быстрый оборот sn-2-ацильного фрагмента ФЛ в цикле Лендса связан с согласованной активацией фосфолипазы A_2 и лизоФЛ-ацилтрансферазы. Хотя эти метаболические процессы наблюдаются во многих тканях, ферменты, участвующие в ремоделировании ФЛ, остаются мало изученными [22, 23]. В то же время известно, что церамиды могут напрямую активиро-

вать ФЛ A_2 , результатом действия которой является высвобождение ненасыщенных жирных кислот и образование лизоФЛ [24]. Учитывая увеличение включения [^{14}C]линолевой кислоты в ФЛ (рис. 3) при действии C_2 -церамида, а также его способность активировать цитоплазматическую ФЛ A_2 , можно предположить, что экзогенный короткоцепочечный церамид активирует ремоделирование ацильных цепей ФЛ, в которые активно включается [^{14}C]линолевая кислота.

Индукция C_2 -церамидом в гепатоцитах синтеза ФЛ с высоким содержанием полиненасыщенных [^{14}C]СЖК, по-видимому, является предпосылкой высвобождения этих липидов в среду культивирования клеток. C_2 -церамид в высоких концентрациях (30 и 60 μM) повышал высвобождение СЖК в среду культивации (рис. 4), тогда как C_2 -церамид в низких концентрациях (15 μM) не оказывал подобного эффекта. Учитывая,

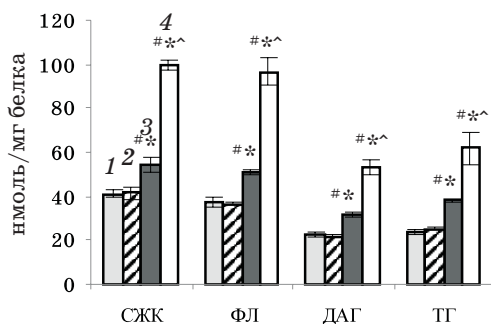


Рис. 4. Влияние C_2 -церамида на высвобождение липидов в культуральную среду гепатоцитов. 1–4 – те же, что и на рис. 3. $p < 0,05$ # в сравнении с контролем (1); * с группой 2; ^ с группой 3

что именно при действии C_2 -церамида в концентрациях 30 и 60 μM наблюдалось снижение жизнеспособности гепатоцитов (см. рис. 1, а), можно сделать вывод о том, что усиление высвобождения СЖК из клеток и снижение жизнеспособности гепатоцитов являются тесно взаимосвязанными процессами.

Авторы [7] показали, что при инкубации лейкемических клеток экзогенные церамиды индуцируют высвобождение нейтральных липидов и СЖК уже после первого часа и являются самыми ранними изменениями клеточного метаболизма. Согласно [6], высвобождение СЖК из клеток при действии фактора некроза опухоли (ФНО- α) является следствием активации ФЛ A_2 в клетках L929 и U937. Предполагается, что СЖК, образующиеся при действии ФЛ A_2 могут активировать сфингомиелиназы [25].

В то же время увеличение уровня [^{14}C]ФЛ и [^{14}C]ДАГ в гепатоцитах наблюдалось уже при воздействии на клетки C_2 -церамида 15 μM (см. рис. 3), а высвобождение этих липидов в среду культивации происходило при инкубации с C_2 -церамидом 30 и 60 μM (рис. 4). Учитывая, что эффект высоких концентраций церамида проявляется в более ранние сроки инкубации, можно сделать вывод, что высвобождению ФЛ и ДАГ предшествовало усиление их синтеза в гепатоцитах. Кроме того, усиление высвобождения из клеток в культуральную среду фосфо- и нейтральных липидов может быть связано с увеличением секреции липопротеинов из клеток печени, в состав которых входят преимущественно ТГ, ФЛ и ХС. Метаболизм и распределение в мембранных компартментах церамида и ХС тесно сопряжены. Так, на клетках СНО (Chinese Hamster Ovary) показано, что короткоцепочечный церамид повышает активность АВСА1-холестеринового транспортера, повышая таким образом выход ХС из клетки [26]. Активация АВСА1-транспортера также является ключевым этапом в секреции липопротеинов высокой плотности. Повышение экспорта ХС из клетки в составе липопротеинов приводит к выходу в инкубационную среду и других групп липидов, входящих в липопротеины высокой плотности, а также к снижению содержания ХС в составе липидных рафтов плазматической мембраны и доминированию церамида в структуре рафта. Изменение соотношения церамид/холестерин в плазматической мембране вызывает её сольбилизацию и может способствовать образованию участков повышенной проницаемости (церамидных каналов), что, в свою очередь, приводит к снижению жизнеспособности клеток.

Выводы

1. C_2 -церамид существенно снижает количество жизнеспособных клеток, и этот эффект зависит от концентрации липида в культуральной среде.

2. C_2 -церамид существенно влияет как на процесс липогенеза и синтеза холестерина и нейтральных липидов *de novo*, так и на процесс ацилирования липидов.

3. C_2 -церамид усиливает липогенез в клетках печени, увеличивая содержание вновь синтезированных жирных кислот, холестерина, захват клетками [^{14}C]линолевой кислоты, и усиливает использование как насыщенных, так и ненасыщенных жирных кислот в синтезе фосфолипидов, диацилглицеролов, но не триглицеридов.

4. Индуцирование C_2 -церамидом активации обмена СЖК и синтеза глицеролипидов предшествует выходу липидов в культуральную среду и нарушению жизнеспособности клеток.

5. Увеличение в клетках содержания церамида вызывает изменения липидного обмена и повреждение клеток, которые в дальнейшем могут приводить к гибели клеток и развитию патологии печени.

Список литературы

1. Programmed cell death induced by ceramide / L. M. Obeid, C. M. Linardic, L. A. Karolak, Y. A. Hannun // *Science*. – 1993. – Vol. 259. – P. 1769–1771.
2. Induction of apoptosis and potentiation of ceramide-mediated cytotoxicity by spingoid bases in human myeloid leukemia cells / W. D. Jarvis, F. A. Fornari, R. S. Traylor [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 271. – P. 8275.
3. Apoptosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / A. Canbay, N. K. Sertac, A. Kahr-aman [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 1–6.
4. Central role of ceramide biosynthesis in body weight regulation, energy metabolism, and the metabolic syndrome / G. Yang, L. Badeanlou, J. Bielawsky [et al.] // *J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 297, № 1. – P. E211–E224.
5. Allan D. Lipid metabolic changes caused by short-chain ceramides and the connection with apo- ptosis / D. Allan // *Biochem. J.* – 2000. – Vol. 345. – P. 603–610.
6. Neale M. L. Involvement of phospholipase A_2 activation in tumor cell killing by tumor necrosis factor / M. L. Neale, R. A. Fiera, N. Matthews // *Immunology*. – 1988. – Vol. 64. – P. 81–85.
7. Saturated free fatty acid release and intracellular ceramide generation during apoptosis in- duction are closely related processes / M. Iturralde, S. Gamon, J. Pardo, A. Bosque // *Biochem. Bio- phys. Acta.* – 2003. – Vol. 1634. – P. 40–51.
8. Hannun Y. A. The ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encoun- ters of the lipid kind / Y. A. Hannun, L. M. Obeid // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 29. – P. 25847–25850.
9. Петренко А. Ю. Выделение гепатоцитов крыс неферментативным методом: детоксикацион- ная и дыхательная активности / А. Ю. Петренко, А. Н. Сукач, А. Д. Росляков // *Биохимия*. – 1991. – Vol. 56, № 9. – С. 1647–1651.
10. Bligh E. G. A rapid method of total lipid extraction and purification / E. G. Bligh, W. J. Dyer // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1959. – Vol. 37, № 8. – P. 911–917.
11. March J. B. Simple charring method for determination of lipids / J. B. March, D. B. Weinstein // *J. Lipid Res.* – 1966. – Vol. 7, № 4. – P. 574–580.
12. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randal // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 365–375.
13. Prevalence of necrosis in C_2 -ceramide-induced cytotoxicity in NB16 neuroblastoma cells / B. Ra- mos, J. M. Lahti, E. Claro, S. Jackowski // *Mol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 64, № 2. – P. 502–511.
14. Tumor necrosis factor- α and ceramide induce cell death through different mechanisms in rat mesangial cells / Y.-L. Guo, B. Kang, L.-J. Yang, J. R. Williamson // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. 390–397.
15. Siskind L. J. The lipids C_2 - and C_{16} -ceramide form large stable channels. Implications for apo- ptosis / L. J. Siskind, M. Colombini // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 49. – P. 38640–38644.
16. Elrick M. J. Sphingosine, a product of ceramide hydrolysis, influences the formation of cera- mide channels / M. J. Elrick, S. Fluss, M. Colombini // *Biophysical J.* – 2006. – Vol. 91, № 5. – P. 1749–1756.
17. Ceramide starves cells to death by downregulating nutrient transporter proteins / G. G. Guen- ther, E. R. Peralta, K. R. Rosales [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 105, № 45. – P. 17402–17407.
18. Boyanovsky B. Uptake and metabolism of low density lipoproteins with elevated ceramide con- tent by human microvascular endothelial cells / B. Boyanovsky, A. Karakashian, K. J. King // *Bio- logical Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 26992–26999.
19. Бабенко Н. А. Роль сфинго- и глицеролипидов в изменении ответа клеток на действие тирок- сина в условиях ускоренного старения / Н. А. Бабенко, Л. Х. Хассунех // *Вісник Харк. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Серія: біологія* – 2007. – Вип 6, № 788. – С. 121–128.
20. Hepatic SCD1 activity and diacylglycerol but not ceramide concentrations are increased in the non-alcoholic human fatty liver / A. Kotronen, T. Seppanen-Laakso, J. Westerbacka, T. Kiviluoto // *Diabetes*. – 2008. – № 1. – P. 1–18.
21. Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity affects multiple pathways controlling hepatic lipid and carbohydrate composition / Y. Wang, M. Torres-Gonzalez, S. Tripathy [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1538–1552.

22. Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane symmetry and diversity / D. Hishikawa, H. Shindou, S. Kobayashi [et al.] // PNAS. – 2008. – Vol. 105, № 8. – P. 2830–2835.

23. Recent progress on acyl CoA: lysophospholipid acyltransferase research / H. Shindou, D. Hishikawa, T. Harayama et [et al.] // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50. – P. S46–S51.

24. Wiengmann K. Functional dichotomy of neutral and acidic sphingomyelinases in tumor necrosis factor signaling / K. Wiengmann, S. Schtze, T. Machleidt [et al.] // Cell. – 1994. – Vol. 74. – P. 1005–1015.

25. Role for ceramide in cell cycle arrest / S. Jayadev, B. Liu, A.E. Bielawska [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 2047–2052.

26. Ghering A. B. Ceramide structural features required to stimulate ABCA1-mediated cholesterol efflux to apolipoprotein A-I / A. B. Ghering, W. S. Davidson // J. Lipid. Res. – 2006 – Vol. 47. – P. 2781–2788.

Н.О. Бабенко, Г.В. Стороженко, В.В. Гарькавенко

РОЛЬ N-АЦЕТИЛ-D-ЕРИТРОСФІНГОЗИНУ В ПОРУШЕННІ ОБМІНУ ЛІПІДІВ ТА ЖИТТЄЗДАТНОСТІ КЛІТИН ПЕЧІНКИ

Вивчали вплив N-ацетил-d-еритросфінгозину (C_2 -цераміду) на життєздатність ізольованих гепатоцитів 3-місячних щурів, а також на обмін холестерину, нейтральних ліпідів та фосфоліпідів. Під впливом C_2 -цераміду відбувається активація ліпогенезу, захоплення клітинами [^{14}C]лінолевої кислоти з середовища інкубації та вихід ліпідів у культуральне середовище, що попереджує зниження життєздатності гепатоцитів. C_2 -церамід знижує життєздатність гепатоцитів, та цей ефект залежить від концентрації ліпиду в інкубаційному середовищі.

Ключові слова: *церамід, гепатоцити, ліпогенез, нейтральні ліпіди, фосфоліпіди.*

N.A Babenko, G.V. Storozhenko, V.V. Garkavenko

N-ACETYL-D-ERYTHROSPHINGOSINE ROLE IN LIPID METABOLIC DISORDERS AND VIABILITY OF HEPATOCYTES

The effects of N-acetyl-d-erythrosphingosine (C_2 -ceramide) on the viability of isolated hepatocytes of 3-month-old rats, and the exchange of cholesterol, neutral lipids and phospholipids in the cells were studied. Under the action of C_2 -ceramide the activation of lipogenesis, [^{14}C]linoleic acid uptake from the incubation medium by the cells were determined, as well as the lipid outlet in the cultural medium, preceding the decrease in cell viability. C_2 -ceramide decreases the viability of hepatocytes and this effect depends on the ceramide concentration in the incubation medium.

Key words: *ceramide, hepatocytes, lipogenesis, neutral lipids, phospholipids.*

Поступила 02.08.10

УДК 573.7 + 57.034

О.В. Кузьменко*ДУ «Інститут медичної радіології АМН України ім. С.П. Григор'єва», м. Харків*

ДОБОВІ РИТМИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ І РАДІОЧУТЛИВІСТЬ

Наведені дані щодо відновлення імунної системи після однократного загального опромінення щурів у дозі 2,0 Гр залежно від індивідуальної реактивності тварин. Показано, що індивідуальні розходження реактивності тварин проявляються у ступені пострадіаційних порушень імунітету. У гіпореактивних тварин, опромінених о 20.00, виявлена мінімальна ушкоджуюча дія радіації на імунну систему.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес, іонізуюча радіація, реактивність, імунітет.

Розвиток сучасних технологій в медицині, біології та промисловості супроводжується застосуванням іонізуючих випромінювань, що зумовлює необхідність розробки методів мінімізації їх негативних наслідків. Тому поглиблені різнобічні радіобіологічні дослідження, зокрема в галузі радіаційної медицини та біології, є актуальними. Реакції організму у відповідь на пошкоджуючу дію радіаційного фактора не супроводжуються автономними змінами фізіологічних параметрів і функцій, а є взаємообумовленою інтегральною відповіддю різноманітних функціональних систем [1–3]. Серед них істотну роль відіграє імунна система [4, 5].

Значний науковий і практичний інтерес пов'язаний з питанням ритмічної організації різноманітних процесів в організмі як в нормі, так і при патології. Оскільки в біоритмологічному аспекті здоров'я є оптимальним співвідношенням взаємозалежних ритмів фізіологічних функцій організму та їхньою відповіддю на закономірні ритмічні зміни умов довкілля, аналіз зміни цих ритмів і їх неузгодженості допомагає глибше зрозуміти механізми виникнення й розвитку патологічних процесів [6, 7]. У медико-біологічних дослідженнях все більшого поширення набуває біоритмологічний підхід, на основі якого визначається чутливість показників гомеостазу до дії пошкоджувальних чинників. За сучасними уявленнями, відповідь гомеостатичних систем на екстремальний вплив значною мірою детермінована індивідуальною реактивністю організмів. Вирішення цієї проблеми потре-

бує розробки нових експериментальних підходів [8, 9].

Вивчення механізмів розвитку реакцій гомеостатичних систем на зовнішній подразник (стресор) може відкрити перспективи цілеспрямованого впливу на дані системи, а також прогнозувати результат дії стресового фактора залежно від вихідного стану лімфоендокринних взаємодій [9, 10]. Однак залежність стосовно реакцій організму у відповідь на подразники, у тому числі й іонізуюче випромінювання, не завжди очевидна [11].

Метою роботи було з'ясування динаміки післярадіаційного відновлення добових ритмів функціонування системи імунітету різних за реактивністю експериментальних тварин для оцінки групової та індивідуальної радіочутливості гемопоетичної тканини.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 84 білих безпородних щурах-самцях тримісячного віку, масою 180–220 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Дослідження виконано у відповідності до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з науковою метою (Страсбург, 1986).

Циркадні ритми вивчали протягом доби – о 6.00, 12.00, 18.00, 24.00 та 6.00 години наступної доби. Характеристика 24-годинного (циркадного) ритму була відображена мезором (середня величина погодженого ритму показників, що вивчаються), амплітудою (половинна різниця між мінімумом і максимумом відповідної *cosinus* функції) та акрофазою (час максимуму від 24.00 год як відбиття функції), що дозволяє

© О.В. Кузьменко, 2011

охарактеризувати ритмічність процесу та визначити його значущість [12]. За два тижні до опромінення тварин піддавали стрес-впливу (імобілізація) для формування стійкого психоемоційного стресового стану. Тварин прив'язували за лапи до дерев'яної основи 26×15 см у положенні на животі. Щури знаходилися в умовах імобілізації протягом трьох годин. Перед імобілізацією та відразу після цієї процедури у тварин визначали вміст лімфоцитів і нейтрофілів у периферичній крові. З урахуванням коефіцієнта відношення лімфоцитів до нейтрофілів (л/н) після імобілізації відносно вихідного значення щурів розподіляли на групи – гіперреактивні (І і ІІ) та гіпореактивні (ІІІ і ІV). Тварин разово тотально опромінювали о 8.00 (групи І і ІІІ) та о 20.00 (групи ІІ і ІV) у дозі 2,0 Гр на рентгенівському апараті РУМ-17 при напрузі 190 кВ, силі струму 10 мА, фільтрах 0,5 мм Cu + 1 мм Al. Потужність поглинутої дози – 0,216 Гр/хв, шкірно-фокусна відстань – 15 см.

Показники системи імунітету вивчали прижиттєво на 3, 7, 14, 21, 30-ту добу після разового опромінення. Ці часові точки були обрані на підставі попередніх досліджень [13, 14] як ті, що найбільш об'єктивно відображують добові коливання досліджуваних імунологічних показників. Кров відбирали з хвостової вени. Використовували метод завершеного фагоцитозу з мікробною

тест-культурою [15], для визначення вмісту IgG у крові – спектрофотометричний метод з використанням наборів діагностичних моноспецифічних сироваток проти IgG (H+L), для визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів у крові – спектрофотометричний метод [16, 17].

Отримані дані обробили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента. Для оцінки біологічних ритмів використовували метод математичного аналізу «Косинор» [12, 18].

Результати та їх обговорення. Вихідне значення коефіцієнта л/н до імобілізації в середньому по вибірці становило $2,30 \pm 0,09$. За змінами коефіцієнта л/н після імобілізації щурів розподілили на гіперреактивних (л/н $< 2,30 \pm 0,09$) і гіпореактивних (після імобілізації л/н $> 2,30 \pm 0,09$). Середні значення даного коефіцієнта у гіпер- і гіпореактивних тварин дорівнювали $0,47 \pm 0,01$ та $1,02 \pm 0,08$ відповідно (відмінності між групами вірогідні, $n=84$; $p<0,01$).

Після імобілізаційного стресу у гіперреактивних тварин спостерігали зниження вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і підвищення вмісту IgG. У гіпореактивних щурів ця динаміка була інвертована, тобто вміст ЦІК підвищувався (на 13 %), а вміст IgG, навпаки, знижувався (на 46 %), рис. 1. Це може бути пов'язане з пе-

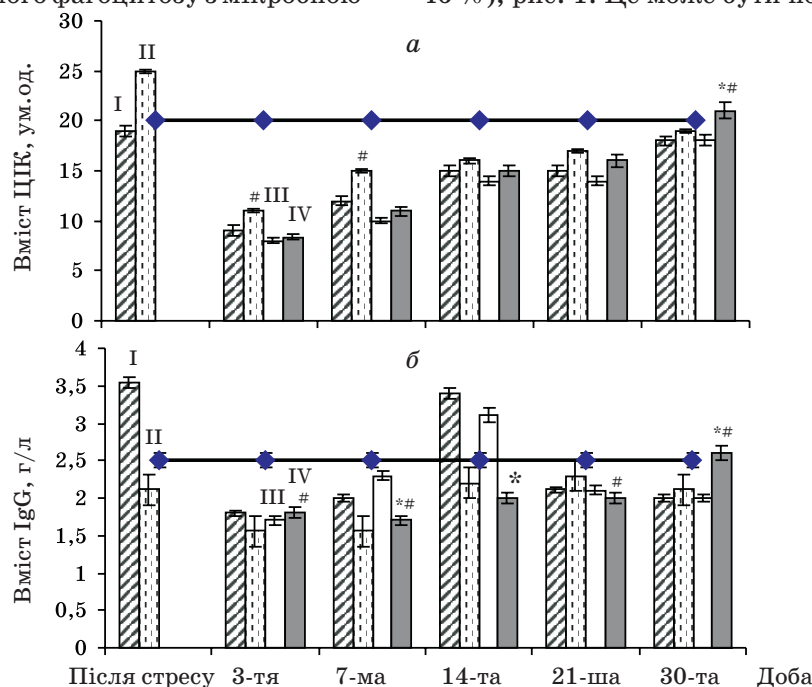


Рис. 1. Показники функціонального стану імунної системи в сироватці крові гіпо- та гіперреактивних щурів, опромінених у різний час доби: а – циркулюючі імунні комплекси, б – IgG, $p<0,05$.

* відносно контролю; # між показниками груп І і ІІІ та ІІ і ІV, контроль – до імобілізації

ревагою симпатикотонічної (ерготропної) реакції у гіперреактивних тварин, у той час як для гіпореактивних щурів більш виражена парасимпатична (трофотропна) реакція [19].

Після опромінення зміни циркадних ритмів досліджуваних імунологічних показників як у гіпо-, так і у гіперреактивних тварин були подібними, тобто спостерігався зсув акрофаз з ранкових годин на денний час, тому далі наведено зміни акрофаз для гіперреактивних тварин, як найбільш характерні.

Відмінності імунної відповіді у тварин різних груп полягали в часі відновлення циркадних ритмів, що важливо для організму, який перебуває в екстремальній ситуації (рис. 2).

У гіперреактивних тварин на 14-ту добу після радіаційного впливу спостерігалася відновлення циркадних ритмів імунологічних показників (фагоцитарної активності нейтрофілів, вмісту IgG і ЦІК у крові). Для гіпореактивних тварин відновлення добових ритмів даних імунологічних показників спостерігалася тільки для опромінених о 20.00 (група IV) тварин на 30-ту добу спостереження. Така інтенсивна первинна реакція на дію радіації у гіперреактивних тварин може сприяти тому, що відновлення спостерігається в короткий часовий проміжок, а потім настає виснаження й тривала депресія імунної системи. Зазначені розбіжності в часі прояву реакцій імунної системи на радіаційний вплив можуть бути

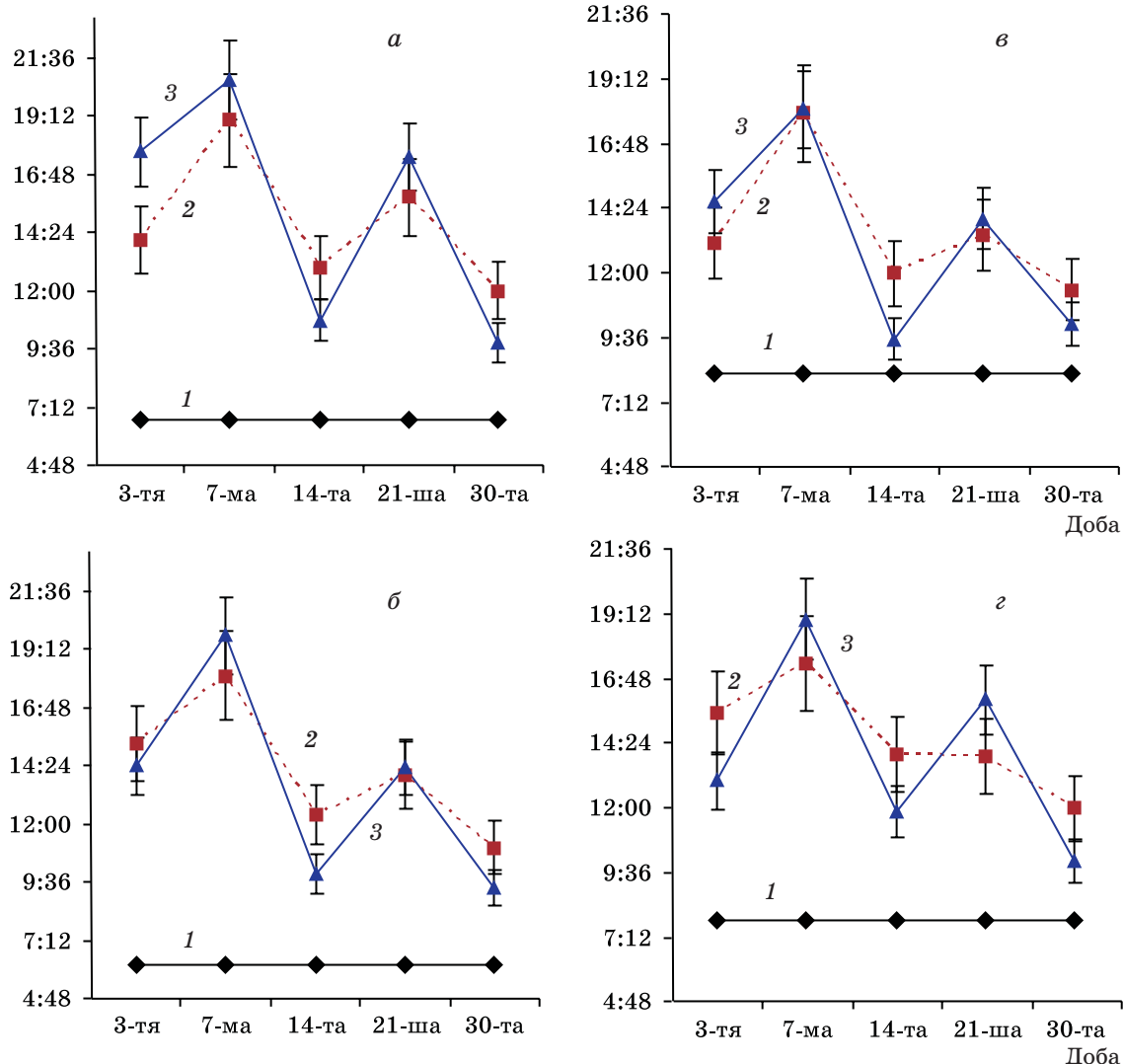


Рис. 2. Зміна акрофаз добових ритмів фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові гіперреактивних тварин, опромінених о 8.00 (група I) та 20.00 (група II): а – фагоцитарний індекс, б – фагоцитарне число, в – бактерицидна активність нейтрофілів, г – індекс завершеності фагоцитозу: 1 – контроль, 2 – група I, 3 – група II

одним із факторів, що визначають радіорезистентність організму.

Використання методу математичного аналізу «Косинор» свідчить, що для експериментальних тварин усіх груп характерні вірогідні ритмічні коливання показників гуморальної (вміст IgG, ЦІК) та клітинної (фагоцитарна активність нейтрофілів: фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, бактерицидна активність нейтрофілів, індекс завершеності фагоцитозу) ланок імунної системи (рис. 3).

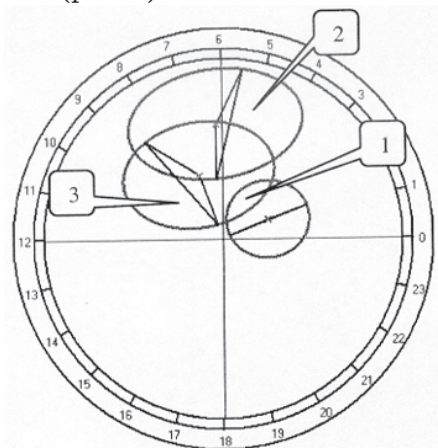


Рис. 3. Розподіл групових косинор-діаграм добових ритмів показників гуморальної та клітинної ланок імунної системи експериментальних тварин:

1 – для вмісту IgG та ЦІК у крові; 2 – для бактерицидної активності нейтрофілів та індексу завершеності фагоцитозу; 3 – для фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа

Проведені експериментальні дослідження є підставою вважати, що гіперреактивні тварини мають високу радіочутливість

гемопоетичної тканини порівняно з гіпо-реактивними. Добові ритми показників системи імунітету тісно пов'язані між собою й, без сумніву, генетично детерміновані, що підтверджує необхідність урахування циркадної ритмічності у кожного організму за умов радіаційного впливу, оскільки їх ритми індивідуальні.

Висновки

Інтенсивність пострадіаційної депресії досліджуваних показників імунітету – гуморальної (вміст IgG, ЦІК у крові) та клітинної (фагоцитарна активність нейтрофілів: фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, бактерицидна активність нейтрофілів, індекс завершеності фагоцитозу) ланок імунної системи – визначається індивідуальними особливостями організму, зокрема вихідною реактивністю імунної системи у відповідь на неспецифічний стресорний вплив.

Показано вірогідне зниження величин досліджених показників імунної системи на 40 % у гіперреактивних тварин, опроміненних 0.800, відносно контрольного рівня, порівняно з гіпо-реактивними, опроміненними 0.20.00 (зниження даних показників відносно контрольного рівня склало менше 3 %).

Виявлено, що у різних за чутливістю на психоемоційний стрес тварин опромінення у різний час доби істотно впливає на після-радіаційне відновлення добових ритмів показників системи імунітету. Для гіпо-реактивних тварин (опроміненних 0.20.00) показано відновлення 24-годинного ритму досліджуваних показників.

Список літератури

1. Гольдберг Е.Д. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса / Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. В. Удут [и др.]. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1996. – 282 с.
2. Даренская Н.Г. Возможности прогнозирования индивидуальной тяжести поражения при лучевых воздействиях в сверхлетальных дозах. Прогнозирование по ранней реакции на облучение / Н. Г. Даренская, А. О. Короткевич, Т. С. Малютина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 165–170.
3. Азарскова М.В. Пристосувальні реакції імунної системи у реконвалесцентів гострої променевої хвороби у віддаленому періоді після опромінення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 00.01.03 / М. В. Азарскова. – К., 2002. – 20 [1] с.
4. Ito A. Long Term Health. Effect of Radioactive Contamination. Proc 2nd ISTC/SAC seminar «Large Scale Area Remediation» VN11TF / A. Ito. – Snezhinsk, 21–25 June 1999. – P. 69–75.
5. Немирович-Данченко Е.А. Влияние пролактина на стесс-индуцированное изменение пролиферативной активности лимфоцитов / Е. А. Немирович-Данченко, Е. Е. Фомичева // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 209.
6. Tru R. Clonality of the stem cell compartment during evolution of myelodysplastic syndromes and other bone marrow failure syndromes / R. Tru, L. Gondek, C. O'keefe, J.P. Maciejewski // Leukemia. – 2007. – Vol. 7. – P. 165–170.

7. Кириличева Г. Б. Адаптационно-биоритмологический подход при изучении особенностей влияния иммуномодуляторов на показатели иммунной и нейтроэндокринной систем у мышей имбредных линий / Г. Б. Кириличева, М. С. Соловьева, А. В. Пронин // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 299.
8. Collis S. J. Emerging links between the biological clock and the DNA damage response / S. J. Collis, S. J. Boulton // Chromosoma. – 2007. – № 5. – P. 45–55.
9. Казаков А. А. Влияние IL-γ на функциональную активность фагоцитов / А. А. Казаков, М. А. Анциферова // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 122–123.
10. Рагинене И. Г. Влияние вегетативной нервной системы на показатели иммунитета и особенности иммунореактивности человека / И. Г. Рагинене, Н. И. Камзавлакова, Г. В. Булыгин // Мед. иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 131–132.
11. Arjona A. The circadian gene mPer2 regulates the daily rhythm of IFN-gamma / A. Arjona, D. K. Sarkar // J. Interferon Cytokine Res. – 2006. – Vol. 26 (9). – P. 645–649.
12. Карп В. П. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине / В. П. Карп, Г. С. Катинас. – СПб: Восточная корона, 1997. – 116 с.
13. Стан лейкопоезу щурів різної індивідуальної реактивності в залежності від часу доби опромінення / О. В. Кузьменко, М. О. Іваненко, Н. А. Никифорова, І. А. Громакова // Укр. радіол. журн. – 2008. – Т. 16, вип. 1. – С. 55–61.
14. Кузьменко О. В. Індивідуальні особливості відновлення лейкопоезу щурів після загального одноразового рентгенівського опромінення / О. В. Кузьменко, М. О. Іваненко, Н. А. Никифорова [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2008. – Т. XVI, вип. 2. – С. 183–187.
15. Кудрявицкий А. И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном тесте / А. И. Кудрявицкий // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 45–47.
16. Theofilopoulos A. N. The biology and detection of immune complex / A. N. Theofilopoulos, F. J. Dixon // Adv. Immunol. – 1999. – Vol. 28. – P. 89–220.
17. Медицинско-лабораторные технологии и диагностика. (Справочник мед. лаб. технологий); Т. 1 / под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 307–308. –
18. Haus F. Biologic rhythms in hematology / F. Haus // Path. Biol. – 1996. – Vol. 44, № 7. – P. 618–630.
19. Степанова С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С. И. Степанова. – М.: Наука, 1986. – 244 с.

Е. В. Кузьменко

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС И РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Представлены данные о восстановлении иммунной системы после однократного общего облучения крыс в дозе 2,0 Гр в зависимости от индивидуальной реактивности животных. Показано, что индивидуальные различия реактивности животных проявляются в степени пострadiационных нарушений иммунитета. У гипореактивных животных, облученных в 20.00, выявлено минимальное повреждающее действие радиации на иммунную систему.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс, ионизирующая радиация, реактивность, иммунитет.

E. V. Kuzmenko

CIRCADIAN VARIATIONS INDEX IMMUNE SYSTEMS RATS AND RADIOSENSITIVENESS

To investigate immunity restoration in rats with various individual reactivity exposed to a single total dose of 2,0 Gy. It is shown that individual differences reactivity animal manifestations in degree irradiation breaches in immunity. Minimal damage of the radiation to the immunity revealed in hyporeactive animals irradiated at 8 p. m.

Key words: immobilization stress, ionizing radiation, reactivity, immunity.

Поступила 02.07.10

УДК 577.391:612.015.32

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова,
М.А. Лесовая, В.В. Мясоєдов, Е.В. Яковлева
Харьковский национальный медицинский университет*

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЛЕЙКОТРИЕНОВ C_4 И D_4 ПРИ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Воздействие ионизирующих излучений вызывает изменения в содержании лейкотриенов C_4 и D_4 в сыворотке крови и костном мозге крыс в разные сроки после облучения. Поскольку лейкотриены C_4 и D_4 обладают радиопротекторным эффектом, повышение их уровня на 3-и сутки после облучения может являться защитной реакцией организма на оксидативный стресс.

Ключевые слова: эйкозаноиды, лейкотриены, ионизирующие излучения.

Действие ионизирующих излучений вызывает в живом организме глубокие и многообразные изменения метаболизма. Ранней реакцией клеток на такое повреждающее воздействие являются нарушения процессов липогенеза, которые могут необратимо влиять на жизнедеятельность клеток облученного организма [1, 2]. Изменение уровня регуляторов липидной природы – эйкозаноидов, в частности лейкотриенов (ЛТ), в крови и тканях является важным показателем развития патологических процессов в организме в ответ на воздействие любого поражающего фактора, в том числе и ионизирующих излучений. С учётом регуляторного воздействия отдельных липидных компонентов на протекание основных биохимических процессов в клетках [3] представляется актуальным исследование их содержания в тканях облученных животных в процессе пострадиационного восстановления. Как известно, ЛТС₄ и ЛТD₄ являются медиаторами воспалительных реакций и играют важную роль в ряде патологических состояний [4].

Целью работы было исследование уровня ЛТС₄ и ЛТD₄ в сыворотке крови крыс в различные сроки после рентгеновского облучения.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 56 беспородных белых крысах-самках массой 180–200 г. Животных подвергали тотальному однократному рентгеновскому облучению на аппарате РУМ-17 в дозе 6 Гр, что соответствовало полулетальной

дозе. Параметры облучения: мощность дозы – 0,25 Гр/мин, напряжение – 200 кВ, сила тока – 15 мА, фильтры – 0,5 мм Cu и 1 мм Al, фокусное расстояние – 60 см. Все крысы находились на стандартном рационе вивария. Декапитацию проводили под эфирным наркозом. При проведении экспериментов были соблюдены морально-этические принципы работы на животных.

На 1, 3 и 7-е сутки после облучения в сыворотке крови и тканях костного мозга крыс определяли содержание ЛТС₄ и ЛТD₄ иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов фирмы NEOGEN (США/Канада).

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что на 1-е сутки после облучения в сыворотке крови крыс содержание ЛТС₄ и ЛТD₄ снижалось, однако различия с интактной группой были недостоверны ($p > 0,05$), таблица. На 3-и сутки в сыворотке крови отмечалось достоверное повышение уровня исследуемых метаболитов: содержание ЛТС₄ и ЛТD₄ превышало таковое интактных животных на 22 и 24 % соответственно. К 7-м суткам содержание данных лейкотриенов в сыворотке крови снова снижалось и было достоверно ниже показателей нормы (таблица).

Для ткани костного мозга крыс в 1-е пострадиационные сутки была характерна тенденция к снижению содержания ЛТС₄ и ЛТD₄, на 3-и сутки их содержание достоверно повысилось в среднем в 1,35 раза (таблица). На 7-е сутки после облучения в ткани

© М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, М.А. Лесовая и др., 2011

*Содержание ЛТС₄ и ЛТД₄ в сыворотке крови и костном мозге крыс
после рентгеновского облучения ($x \pm Sx$)*

Показатель	Интактный контроль (n=15)	Опытная группа (n=10) в период исследования, сут		
		1-е	3-и	7-е
		В сыворотке крови		
ЛТС ₄ , нг/мл	1,34±0,04	1,14±0,03	1,63±0,07*	1,06±0,03*
ЛТД ₄ , нг/мл	0,75±0,05	0,62±0,03	0,93±0,12*	0,56±0,03*
		В костном мозге		
ЛТС ₄ , нг/10 ⁶ кл	0,84±0,06	0,76±0,05	1,07±0,10*	0,91±0,06
ЛТД ₄ , нг/10 ⁶ кл	0,47±0,03	0,41±0,03	0,64±0,04*	0,49±0,01

Примечание. * Достоверно относительно интактных животных.

костного мозга содержание ЛТС₄ и ЛТД₄ снижалось и достигало верхних пределов значений интактных крыс.

Таким образом, действие ионизирующего облучения вызывает изменения уровня регуляторов липидной природы – ЛТС₄ и ЛТД₄. Причем в сыворотке крови в течение 1-й недели после облучения отмечали фазовый характер изменений содержания исследуемых соединений. Повышение уровня лейкотриенов на 3-и сутки, очевидно, было связано с адаптивной активацией биосинтеза этих регуляторов. К концу 1-й пострадиационной недели (7-е сутки) в сыворотке крови крыс отмечалось достоверное снижение содержания ЛТС₄ и ЛТД₄, что, скорее всего, являлось следствием общего снижения активности метаболизма. Несмотря на выраженную лейкопению, в костном мозге в этот период не отмечалось снижения биосинтеза ЛТ, что можно объяснить сохранением ЛТ-синтезирующих свойств.

Как известно ЛТС₄ синтезируется в организме полиморфноядерными лейкоцитами. Этот ЛТ повышает проницаемость капилляров, снижает растяжимость лёгких, вызывает переходящую лёгочную и системную гипертензию с последующим длительным

периодом гипотензии, снижением сердечного выброса и лейкопенией [5]. ЛТС₄ превращается в ЛТД₄, который вызывает сильное сокращение гладких мышц бронхов, особенно мелких, а также сужение сосудов лёгких, снижение растяжимости лёгких, повышение проницаемости микрососудов и сужение коронарных сосудов [6, 7]. Кроме того, синтез эйкозаноидов активируют гидроперекиси липидов, которые в больших количествах образуются в облучённых клетках в результате взаимодействия продуктов радиолиза воды, а предварительное введение животным ингибиторов биосинтеза эйкозаноидов приводит к увеличению радиочувствительности.

Выводы

1. Воздействие ионизирующего излучения в полудетальной дозе (6 Гр) вызывало в 1-е пострадиационные сутки снижение содержания лейкотриенов С₄ и D₄ в сыворотке крови и костном мозге крыс.

2. Поскольку данные соединения обладают радиопротекторным эффектом, повышение их уровня на 3-и сутки после облучения может являться защитной реакцией организма на оксидативный стресс.

Список литературы

1. Пасиешвили Л. М. Влияние разных доз радиации на организм человека и функциональное состояние органов / Л. М. Пасиешвили // Междунар. мед. журн. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 91–96.
2. Walden T. L. Prostaglandin and lipid metabolism in radiation injury / T. L. Walden // Radiat. Res. – 1997. – 109 (3). – P. 440–448.
3. Клименко Н. А. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении: роль эйкозаноидов / Н. А. Клименко, Г. Ф. Козырева // Эксперим. i клін. медицина. – 2002. – № 2. – С. 11–18.
4. Хаитов Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р. М. Хаитов, Б. М. Пинегин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 28–35.
5. Feniuk L. Leukotrienes and other lipoxygenase products/ L. Feniuk, T. Kennedy, C. Whelan // Brit. Med. J. – 2001 – Vol. 258. – P. 108–112.

6. Чернов Ю. И. Физиологическая роль и фармакологическая коррекция эффектов простаноидов и лейкотриенов / Ю. И. Чернов, Г. А. Батищева, М. В. Васин // Фармакол. и токсикол. – 2005. – Т. 68, № 5. – С. 64–70.

7. Livesey J. C. Radiation-protective drugs and their reaction mechanisms / J. C. Livesey, D. J. Reed, L. F. Adamson // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 110 (1). – P. 166–171.

М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.П. Абрамова, М.А. Лісова, В.В. М'ясоєдов, О.В. Яковлева
ДИНАМІКА ЗМІН РІВНЯ ЛЕЙКОТРИЕНІВ C₄ І D₄ ПРИ РЕНТГЕНІВСЬКОМУ ОПРОМІНЕННІ
В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дія іонізуючого випромінювання викликає зміни у вмісті лейкотриєнів C₄ і D₄ у сироватці крові та кістковому мозку щурів у різні терміни після опромінення. Оскільки лейкотриєни C₄ і D₄ мають радіопротекторний ефект, посилення їх утворення на 3-тю добу після опромінення може бути захисною реакцією організму на оксидативний стрес.

Ключові слова: ейкозаноїди, лейкотриєни, іонізуюче випромінювання.

М.К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L.P. Abramova, M.A. Lesovaya, V.V. Myasoedov, E.V. Yakovleva
LEUKOTRIENES C₄ AND D₄ CONTENT DINAMICS AFTER X-IRRADIATION AT THE EXPERIMENT

Ionizing radiation causes changes in the contents of leukotrienes C₄ and D₄ in serum and bone marrow. Leukotrienes C₄ and D₄ have radiation-protective effect and increase in their production on the third day after irradiation may be defensive reaction of the organism on oxidative stress.

Key words: eicosanoids, leukotrienes, radiation injury.

Поступила 09.09.10

УДК 616.831.31-092.9:615.838.7

Б.А. Насибуллин, Е.В. Бобро, Л.В. Тихоход*Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации
и курортологии, г. Одесса*

КОРРЕКЦИЯ ДИФFUЗНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС И ОБМЕНА НЕКОТОРЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ ПРИРОДНЫМ АДАПТОГЕНОМ ТОРФОТ

При сформированной экспериментальной диффузной дисфункции коры головного мозга (ДДКГМ) крыс выявлена связь данной патологии с обменом катехоламинов и мочевой кислоты. Определена возможность корректировать содержание управляющих молекул и нарушений электрической активности коры головного мозга крыс путём введения стандартизированного препарата Торфот. Выявлено влияние Торфота на ДДКГМ, которое выражается в уменьшении силы и продолжительности патологической нейрональной активности и общего уровня гиперактивности нейронов коры головного мозга крыс, а также влияние препарата на биохимические показатели – активацию метаболизма мочевой кислоты.

Ключевые слова: Торфот, дисфункция коры головного мозга, катехоламины, мочевая кислота.

С момента, когда Рамон-И-Кахаль сформулировал клеточную теорию строения головного мозга, интерес исследователей к деятельности ЦНС в норме и при патологии остаётся неизменным. Многоуровневая организация деятельности ЦНС, реализуемая через её электрофизиологическую активность с участием нейромедиаторов и нейромессенджеров, обеспечивает пластичность, приспособляемость и устойчивость работы мозга. Одними из наиболее изученных медиаторов в нервной системе являются катехоламины, количество которых в организме коррелирует с активностью симпатической нервной системы [1]. Кроме того, выступая в роли гормонов, катехоламины выполняют функцию регуляторных молекул, управляющих многими процессами жизнедеятельности. В работах Б.И. Аксентийчука [2–4] показано, что к числу регуляторных молекул можно отнести и мочевую кислоту. Мочевая кислота характеризует состояние нуклеинового обмена, являясь конечным продуктом обмена нуклеиновых кислот, вместе с тем она участвует в гормональном, липидном и углеводном обменах. В силу этого по изменению её обмена можно судить о состоянии трофической функции

© Б.А. Насибуллин, Е.В. Бобро, Л.В. Тихоход, 2011

организма, в частности её гуморальной составляющей, а также о состоянии нейрогуморальных механизмов компенсации [2]. Можно предположить, что в условиях дисфункции ЦНС содержание мочевой кислоты в средах организма может изменяться.

В обычных условиях жизнедеятельности имеет место десинхронизация функциональной активности различных отделов головного мозга [5], что соответствует существующим представлениям о поведении открытых гетерогенных систем в условиях внешнего воздействия [6]. Нарушение этого принципа является сущностью дизрегуляторных процессов как основы психосоматической патологии. В то же время в литературе мы не встретили данных о возможной взаимосвязи электрофизиологических процессов и интенсивности обмена различных регуляторных молекул, а также о возможности коррекции патологических процессов экзогенным введением природных факторов.

Целью настоящей работы было изучение связи генерализованного дисбаланса функциональной активности мозга и обмена некоторых регуляторных молекул и возможность её коррекции природным фактором – Торфотом.

Материал и методы. Исследования выполнены на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 180–210 г. Все животные были разделены на четыре группы: 1-я – 20 интактных крыс, которые служили контролем; 2-я – 30 крыс, у которых моделировали диффузную электрическую дисфункцию коры головного мозга; 3-я – 30 здоровых крыс, которым внутрибрюшинно вводили Торфот; 4-я – 50 крыс, у которых моделирование диффузной электрической дисфункции коры сочетали с внутрибрюшинным введением Торфота. Опыты на животных осуществляли в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментов на животных.

Для воспроизведения диффузной дисфункции коры головного мозга крысам внутрибрюшинно вводили раствор бензилпенициллина натрия на дистиллированной воде в дозе 300000 МЕ/100 г массы тела [7]. Коррекцию диффузной электрической дисфункции коры осуществляли введением стандартизированного Торфота для инъекций в дозе 0,5 мл /100 г массы тела.

Основным методом исследований была оценка электрической активности коры головного мозга, поэтому всем крысам, независимо от принадлежности к той или иной группе, предварительно накладывали эпидуральные никромовые электроды диам. 15–20 мкм. Для этого животное фиксировали в стереотаксическом станке, под нембуталовым наркозом проводили срединный разрез мягких тканей свода черепа, края раны инъецировали 0,5%-ным раствором новокаина. Отверстия высверливали с помощью бормашины, точки введения электродов определяли по атласу стереотаксических операций [8]. Электроды крепили к костям черепа быстротвердеющей пластмассой «Норакрил» по два в правом и левом полушарии. Опыт начинали через 48 часов после выхода животных из наркоза и восстановления обычного поведения и образа жизни. Регистрацию ЭКоГ крыс 2-й и 4-й групп проводили по схеме: 20 мин – фоновая за-

пись до создания модели или введения Торфота, после введения препарата на протяжении 120 мин – непрерывная запись; затем, в течение 4-х часов, чередовали 20 мин записи – 20 мин покоя. Регистрацию ЭКоГ интактных животных (1-й группы) и крыс 3-й группы проводили в течение 70 мин непрерывной записи после введения препарата. Анализ ЭКоГ проводили частотно-амплитудным интервальным способом [9, 10].

Мочевую кислоту в крови определяли методом Мюллера–Зейферта [11], в моче – методом, основанным на способности мочевой кислоты восстанавливать фосфорновольфрамовую кислоту [11]. Содержание катехоламинов в эритроцитах определяли по методу, описанному М.Ю. Коломойцем [12]. Статистическая обработка данных выполнена общепринятыми в медико-биологических исследованиях непараметрическими и вариационными методами [13].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что ЭКоГ интактных крыс (1-я группа) носит синхронизированно-десинхронизированный характер и соответствует нормальному рисунку ЭКоГ здоровой крысы. ЭКоГ крыс данной группы содержит частотные показатели ритмов шести физиологических диапазонов: гамма (43–64 Гц), бета-2 (21–32 Гц), бета-1 (14,2–18,3 Гц), альфа (8,0–12,8 Гц), тета (4,0–7,5 Гц) и дельта (0,5–3,8 Гц). Представленность гамма-ритма (по временным характеристикам) – наименьшая, тогда как представленность тета- и дельта-ритма – наибольшая. Отмечены нерегулярный ритм альфа-диапазона, а также медленноволновая активность тета- и дельта-диапазона. В норме не наблюдалось пароксизмальной и низкочастотной высокоамплитудной активности более 250 мкВ. Максимальная зарегистрированная амплитуда (в период наблюдения) составляла $(224,81 \pm 8,08)$ мкВ и находилась в дельта-диапазоне. Также в норме не наблюдалось гиперсинхронной альфа-активности.

Результаты биохимических исследований (таблица) показали, что содержание

Содержание и обмен управляющих молекул у крыс

Показатель	Группы животных			
	1-я (контрольная)	2-я	3-я	4-я
Катехоламины, усл. ед.	$1,47 \pm 0,21$	$2,22 \pm 0,12^*$	$2,56 \pm 0,18^*$	$2,0 \pm 1,11$
Урикемия, мкмоль/сут	$3,44 \pm 0,25$	$4,30 \pm 0,26$	$4,90 \pm 0,29^*$	$4,23 \pm 0,27$
Урикозурия, мкмоль/сут	$11,02 \pm 1,03$	$13,05 \pm 1,34$	$16,19 \pm 1,21^*$	$10,12 \pm 1,24$

Примечание. * $p < 0,05$; достоверно по отношению к контрольной группе

катехоламинов у крыс 1-й группы составляло $(1,47 \pm 0,21)$ усл. ед., то есть находилось в пределах нормы $(1,37-1,67)$ усл. ед.). Содержание мочевой кислоты в крови составляло $(3,44 \pm 0,25)$ мкмоль/сут, в моче – $(11,02 \pm 1,03)$ мкмоль/сут. Индекс использования мочевой кислоты (урикемия/урикозурия) – 0,31. Можно полагать, что у крыс, не испытывающих дисрегуляторных расстройств, образующаяся мочевая кислота интенсивно выводится во избежание негативных последствий её накопления.

У животных с моделью диффузной электрической дисфункции коры (2-я группа) отмечено формирование икctalной активности, которая проявлялась в основном на 1200-й с после введения пенициллина. Длительность икctalных разрядов колебалась от 2 до 69 с. Средняя амплитуда икctalного разряда составляла 1200–1600 мкВ. В большинстве наблюдений формированию икctalной активности предшествовало формирование гиперсинхронной альфа-активности, так называемых «альфа-веретён», которые фиксировались по всей коре головного мозга. Отмечены длительные периоды синхронизированной интерикctalной активности с частотой до 100 имп/мин в изученных отделах мозга. В среднем через 2400 с после введения бензилпенициллина натрия отмечается учащение и усиление икctalных разрядов, а также укорочение периода покоя между икctalными разрядами и периодами интерикctalной активности. Согласно данным биохимических исследований, формирование диффузной генерализованной дисфункции коры головного мозга сопровождалось достоверным повышением содержания катехоламинов в эритроцитах до $(2,22 \pm 0,12)$ усл. ед. Что касается мочевой кислоты, то её содержание в крови достоверно возрастало и составляло $(4,30 \pm 0,26)$ мкмоль/сут, а в моче оставалось практически на уровне контроля – $(13,05 \pm 1,34)$ мкмоль/сут (таблица). Индекс использования мочевой кислоты при этом равнялся 0,33. Можно полагать, что усиленно образующаяся мочевая кислота частично задерживается в организме, где она может компенсаторно использоваться как управляющая молекула. Поскольку диффузная дисфункция коры головного мозга сопровождается усилением обмена и повышением содержания управляющих молекул в организме подопытных крыс, можно также полагать, что существует корреляция этих явлений.

У здоровых крыс, получавших Торфот (3-я группа), в левом полушарии отмечено волнообразное изменение амплитуд основных ритмов, при этом в течение значительного периода времени имеет место стойкое снижение амплитуды в дельта-диапазоне, что свидетельствует об уменьшении синхронизирующей компоненты ЭКоГ и увеличении уровня десинхронизации и активации коры головного мозга. В правом полушарии также отмечается уменьшение амплитуды дельта-диапазона и, соответственно, повышение уровня десинхронизации. Однако изменения характеристик ЭКоГ во времени в левом и правом полушариях различны [9].

Биохимические исследования показали существенное повышение содержания катехоламинов в эритроцитах – $(2,56 \pm 0,18)$ усл. ед. Значительно повысилось содержание мочевой кислоты в крови – $(4,90 \pm 0,29)$ мкмоль/сут, и в моче – $(16,19 \pm 1,21)$ мкмоль/сут, что составляет соответственно 25 и 47 % по отношению к контролю. Очевидно, Торфот в силу своих стимулирующих свойств повышает интенсивность обмена мочевой кислоты и синтеза катехоламинов. В то же время усиленное выведение мочевой кислоты из организма позволяет считать, что она не используется в этой ситуации как управляющая молекула, так как индекс использования в этом случае равен 0,30 и соответствует норме.

У животных, которым проводилась коррекция диффузной электрической дисфункции введением Торфота (4-я группа), формирование синхронизированной икctalной активности начиналось в среднем на 2580-й с после введения пенициллина, то есть диффузная электрическая дисфункция в коре мозга развивалась позже, чем у крыс 2-й группы. Формированию икctalной активности предшествовал длительный период асинхронизированной интерикctalной активности во всех отведениях. В дальнейшем, на 9600-й–12000-й с наблюдений, у большинства животных отмечается снижение интенсивности икctalной активности и лишь у незначительного количества животных фиксируется небольшое количество икctalных разрядов за период наблюдения. Частота интерикctalного разряда составляла 21–24 имп/мин, амплитуда разряда снижалась. Ослаблялась мощность разряда, вплоть до угасания интерикctalной активности, без её перехода в икctalную; отмечено также уменьшение силы и длительности икctalного разряда, удлине-

ние периода подавления иктябрьной активности и промежуточных её периодов. Следует отметить, что при общей направленности процессов изменения электрической активности коры выраженность этих процессов в разных отделах коры неодинакова.

Биохимические исследования показали, что в крови крыс 4-й группы содержание катехоламинов повышалось по отношению к данным 1-й группы и составляло ($2,00 \pm 1,11$) усл. ед., но было достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах (таблица). Поскольку это происходило на фоне запаздывания формирования электрической дисфункции, можно полагать, что Торфот оказывает протекторное влияние на течение процессов в коре мозга. Что касается обмена мочевой кислоты, то достоверных отличий от данных интактных животных мы не обнаружили. Уровень урикемии составлял ($4,23 \pm 0,27$) мкмоль/сут, урикозурии – ($10,12 \pm 1,24$) мкмоль/сут. Индекс использования мочевой кислоты – 0,42, то есть можно полагать, что при не очень выраженном усилении обмена мочевой кислоты её использование как управляющей молекулы усиливается. Очевидно, она выступает в роли компенсаторного механизма регуляции.

Таким образом, результаты проведённых исследований показали, что развитие диффузной дисфункции коры мозга проявляется не только в изменении характера её электрической активности, но и в синхронизации этих нарушений в разных отделах коры. При этом резко увеличивается содержание катехоламинов, что, очевидно, обусловлено необходимостью сохранения управляемости процессов жизнедеятельности. Обмен мочевой кислоты несколько возрастает в звене её образования и сильнее возрастает в звене её выделения, поэтому индекс использования мочевой кислоты не меняется по сравнению с нормой. Можно полагать, что

интенсивность использования её в качестве управляющей молекулы при диффузной дисфункции коры головного мозга не меняется по сравнению с таковой интактных животных.

Торфот у здоровых животных не вызывает значительных изменений в электрической активности коры мозга. В то же время достоверно повышаются содержание катехоламинов и интенсивность обмена мочевой кислоты, особенно усиливается выведение её из организма. Можно предполагать, что наблюдаемый феномен обусловлен действием Торфота на интенсивность метаболических процессов.

В тех случаях, когда диффузная дисфункция мозга формировалась на фоне введения Торфота, изменения электрической активности наступали позднее, чем у животных 2-й группы, кроме того, они быстро угасали. При этом содержание катехоламинов практически не отличалось от такового интактных животных и было существенно меньше, чем при введении Торфота здоровым животным. Обмен мочевой кислоты также оставался близким к показателям здоровых животных, однако индекс использования возрастал, очевидно, мочевая кислота активно применялась в качестве управляющей молекулы.

В целом можно утверждать, что между электрической активностью коры и обменом управляющих молекул есть тесная связь. Торфот, оказывая влияние на интенсивность метаболических процессов, в случаях диффузной дисфункции мозга служит корректором состояния, активируя метаболизм мочевой кислоты, выступающей в роли механизма компенсации возможного нарушения процессов управления.

Дальнейшие исследования следует направлять в сторону выявления механизмов этого влияния.

Список литературы

1. Дизрегуляторная патология / под ред. Г. Н. Крыжановского. – М., Медицина, – 2002. – 632 с.
2. Аксентійчук Б. І. Варіанти ефектів бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на рівень урикемії та параметри вегетативного гомеостазу / Б. І. Аксентійчук // Вісник наук. досліджень. – 2002. – № 1 (25). – С. 47–49.
3. Аксентійчук Б. І. Зв'язки між урикемією та деякими параметрами психофізіологічного тестування у ліквідаторів аварії на ЧАЕС / Б. І. Аксентійчук // Фізіол. журн. – 2003. – №1 (49). – С. 94–99.
4. Аксентійчук Б. І. Типи чутливості Na, K-АТФази еритроцитів людини до рівня урикемії та деякі фактори, що їх детермінують / Б. І. Аксентійчук // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 56–60.
5. Костандов Э. А. Вызванная синхронизация/десинхронизация корковой электрической активности на лицевые стимулы при формировании установки на эмоционально-отрицательное выражение / Э. А. Костандов, Е. А. Черемушкин, М. К. Козлов // Журн. ВНД им. И. П. Павлова. – 2009. – № 2 (59). – С. 144–154.

6. Чернавский Д.С. Синергетика и информация. Динамическая теория мышления / Д.С. Чернавский. – М., 2004. – 288 с.
7. Лобасюк Б.А. Анализ нейрофизиологических механизмов купирования многоочаговой корковой эпилепсии / Б.А. Лобасюк : автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Одесса, 1988. – 24 с.
8. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, Ch. Watson. – N.Y. : Academic Press, 1998. – 474 p.
9. Бобро Е.В. Изучение энцефалотропного действия «Торфота» применением ЭЭГ(ЭКоГ)-метода / Е.В. Бобро // Зб. наук. праць Луганськ. нац. аграрного ун-ту. – 2004. – № 39 (51). – С. 80–83.
10. Жирмунская Е.А. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. – М. : Наука, 1982. – 84 с.
11. Медицинские лабораторные технологии / под. ред. А.И. Каркищенко. – СПб. : Интермедика, 1999. – Т. 2. – 656 с.
12. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / М.Ю. Коломось, М.В. Шаплавський, Г.И. Шардар, Т.Я. Чурсина // Чернівці : Буковинська ДМА, 1997. – 236 с.
13. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высш. шк., 1990. – 352 с.

Б.А. Насібуллін, О.В. Бобро, Л.В. Тихохід

КОРЕКЦІЯ ДИФУЗНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ І ОБМІН ДЕЯКИХ РЕГУЛЯТОРНИХ МОЛЕКУЛ ПРИРОДНИМ АДАПТОГЕНОМ ТОРФОТ

При експериментальній дифузній дисфункції кори головного мозку (ДДКГМ) щурів визначено її взаємозв'язок і кореляцію з обміном катехоламінів і сечової кислоти. В подальшому визначено можливість коригування порушень вмісту регулюючих молекул і змін електричної активності кори головного мозку щурів шляхом введення стандартизованого препарату Торфот. Виявлено вплив Торфоту на ДДКГМ, який виражається у зменшенні сили та тривалості патологічної нейрональної активності і загального рівня гіперактивації нейронів кори головного мозку, а також вплив на біохімічні показники – активацію метаболізму сечової кислоти.

Ключові слова: Торфот, дисфункція кори головного мозку, катехоламіни, сечова кислота.

B.A. Nasibullin, E.V. Bobro, L.V. Thihohod

CORRECTION OF DIFFUSIVE DYSFUNCTION OF ELECTRICAL ACTIVITY OF CEREBRAL CORTEX OF RATS BRAIN AND EXCHANGE MOLECULES WHICH REGULATE BY NATURAL ADAPTOGENES TORFOT

In experiment was made diffusive dysfunction of electric of cerebral cortex of rats brain (DDECC) and was interrelation with an exchange of catecholamines and urinary acid. It was taped possibility of correction of regulating molecules and changes of electric activity cerebral cortex of rats. Influence of Torfot on DDECC was reduction of the general level of hyperactivation of neurons, reduction of force and duration by pathological neuronal activity and influence on biochemical index was activation of a metabolism of urinary acid.

Key words: Torfot, dysfunction of cerebral cortex, catecholamines, urinary acid.

Поступила 27.07.10

УДК 615.21:616:831-005.4

*Э.В. Супрун**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

На модели необратимой билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс изучена антиоксидантная активность цитокинового препарата Ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг. Полученные результаты подтверждают, что Ронколейкин блокирует агрессивные проявления оксидантного и нитрозирующего стресса при церебральной ишемии – снижает уровни показателей перекисного окисления липидов, окислительной модификации белка и системы оксида азота, активирует антиоксидантную защиту и способствует нормализации функциональной активности митохондрий.

Ключевые слова: ронколейкин, антиоксидантная защита, церебральная ишемия.

При ишемическом инсульте степень повреждающего действия ишемии определяется тяжестью и длительностью снижения мозгового кровотока, сопровождающегося формированием энергетического дефицита, развитием глутамат-кальциевого каскада и дестабилизацией клеточных мембран [1].

На завершающем этапе экспрессии глутамат-кальциевого каскада происходят важные процессы, приводящие к необратимым изменениям жизнеобеспечивающих параметров клеток. Избыточное внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} при ишемии и переход его в активную форму посредством соединения с кальмодулином вызывает активацию кальмодулинзависимых внутриклеточных ферментов – фосфолипаз, протеиназ, эндонуклеаз, что приводит к повреждению биомолекул и в итоге к гибели клеток. Снижение поступления молекулярного кислорода в нейроны стимулирует образование активных форм кислорода (АФК), которые инициируют процессы свободнорадикального окисления – перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительной модификации белка (ОМБ) и активизации системы оксида азота (NO) – на фоне снижения активности антиоксидантной системы [1, 2].

Особое значение среди механизмов вторичного повреждения ткани мозга имеет воспаление вокруг зоны «ядра» инфаркта, в частности резкий подъём уровней провоспалительных цитокинов, которые определяют степень выраженности воспалительной ре-

акции, условия для немедленной или отсроченной гибели клеток вокруг первичного некроза и размеры окончательного постишемического дефекта мозга [3, 4]. К провоспалительным цитокинам относятся интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и фактор некроза опухолей (TNF- α). Первым из провоспалительных цитокинов в зоне ишемии продуцируется IL-1, который также обладает свойством стимулировать пролиферацию антигенчувствительных Т-лимфоцитов путём индукции синтеза секретируемых Т-хелперами ростовых факторов – IL-2 и IL-4. Кроме того, IL-1 усиливает экспрессию рецепторов к IL-2 и IL-4, что создаёт условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов [5].

IL-2 является одним из основных участников быстрого формирования гуморального или клеточного ответа организма. Он индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры, генерирует лимфокин-активированные киллеры (LAK), а также стимулирует синтез и секрецию ряда других цитокинов – IL-4, IL-6, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов (CSFs), факторов некроза опухолей (TNFs). В клинической практике рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин) используется для коррекции вторичной иммунной недостаточности – в комплексной терапии сепсиса разной этиологии и других гнойно-воспалительных заболеваний, тяжёлых бактериальных инфекций и онкологических процессов [6, 7].

© Э.В. Супрун, 2011

Степень патофизиологических изменений при ишемическом инсульте связана с формированием «цитокинового каскада» и активацией свободнорадикального повреждения. Задачей настоящей работы явилось изучение влияния рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина) на динамику показателей свободнорадикального повреждения (ПОЛ, ОМБ и NO), активность АОС и показатели функциональной активности митохондрий нейронов в тканях головного мозга крыс с экспериментальным ишемическим инсультом.

Материал и методы. Исследования проведены на белых нелинейных крысах массой 170–200 г. Крысы были получены из питомника ИФТ АМН Украины. Животных содержали на стандартном рационе вивария при естественной смене дня и ночи. Все процедуры и оперативные вмешательства осуществляли в соответствии с «Положением об использовании лабораторных животных в биомедицинских исследованиях». Острое нарушение мозгового кровообращения вызывали необратимой двусторонней окклюзией общих сонных артерий – под этиминал-натриевым наркозом (40 мг/кг) посредством хирургического доступа выделяли общие сонные артерии, подводили под них шелковые лигатуры и перевязывали.

Животные были разделены на три группы по 10 шт. в каждой: 1-я – ложнооперированные животные (ЛО); 2-я – животные с острым нарушением мозгового кровообращения (контрольная); 3-я – животные с ишемическим инсультом, которым вводили Ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно сразу после выхода животных из наркоза и в дальнейшем 1 раз в сутки в течение 18 дней. По истечении острого периода ишемии (4 дня) и фазы восстановления (18 дней) животных выводили из эксперимента под этиминал-натриевым наркозом путём декапитации. Мозг быстро извлекали, отделяли височные доли, которые гомогенизировали в жидком азоте. В гомогенате мозга биохимическими методами определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК), триенкетон (ТК) и малонового диальдегида (МДА), окислительную модификацию белка – альдегидные (АФГ) и карбоксильные (КФГ) продукты, активность NO-синтазы (скорость убывания количества НАДФН⁺), содержание нитритов и L-аргинина [8–10]. Антиоксидантную защиту (АОЗ) оценивали по активности в ткани мозга супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО)

[11]. Также в гомогенате мозга определяли открытие митохондриальной поры после инициации циклоспорином-А [12]. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95 % ($p < 0,05$), которые отмечали как p^{lo} (относительно группы ложнооперированных животных) или pK (относительно контрольной группы).

Результаты и их обсуждение. Снижение поступления в нейроны молекулярного кислорода стимулирует образование АФК, которые обладают высокой реакционной способностью и являются потенциально опасными для клеточных структур. В норме физиологическая концентрация АФК регулируется их инактивацией ферментными и неферментными эндогенными антиоксидантами. Окислительный стресс развивается в условиях резкой активации окислительных процессов при недостаточной эффективности АОЗ.

Для головного мозга развитие окислительного стресса представляет особую опасность. С одной стороны, процессы окислительного метаболизма в мозге чрезвычайно интенсивны – здесь утилизируется 95 % всего потребляемого кислорода. С другой стороны, мозг содержит огромное количество липидов (50 % сухого вещества), что предопределяет возможную активацию ПОЛ. Кроме того, в ткани мозга содержится большое количество аскорбата (в 100 раз больше, чем в крови), который при определённых концентрациях из антиоксиданта превращается в прооксидант и активирует неферментативные процессы ПОЛ. При этом в мозге значительно ниже, чем в других тканях, активность ферментных антиоксидантов – каталазы, ГПО. Эти факторы повышают риск развития в головном мозге окислительного стресса с образованием АФК [2, 6].

Основным источником АФК являются нарушения в любом из митохондриальных ферментных комплексов дыхательной цепи. Имеют значение также Ca^{2+} -зависимые ферментативные реакции аутоокисления аминов и синтез простагландинов и лейкотриенов, а также образование АФК в реакции образования ксантиноксидазы из ксантиндегидрогеназы под действием Ca^{2+} -зависимого кальпаина-1. При этом происходит окисление ксантина, накопление большого количества супероксидного анион-радикала O_2^- и развитие окислительного стресса.

са. Значимым является также образование в результате активации каскада арахидоновой кислоты и синтеза простагландинов и лейкотриенов вторичных свободнорадикальных метаболитов – продуктов ПОЛ. В цепи реакций окисления липидов образуются неустойчивые гидроперекиси, их распад сопровождается образованием вторичных и конечных продуктов ПОЛ (ТК, ДК, МДА), которые повреждают мембраны и клеточные структуры [13].

Церебральная ишемия в контрольной группе сопровождалась стабильным повышением содержания в коре мозга животных на протяжении всего эксперимента продуктов ПОЛ (МДА, ТК, ДК) в 1,5–2,3 раза ($p^{ЛО} < 0,001$), рис. 1. Активация свободнорадикальных реакций происходила на фоне выраженного угнетения активности антиоксидантных ферментов (рис. 2) в разные сроки наблюдения ($p^{ЛО} < 0,001$). Следует отметить, что активность СОД была сниженной и на 18-е сутки, в то время как активность каталазы и ГПО в остром постишемическом и восстановительном периодах практически не изменилась.

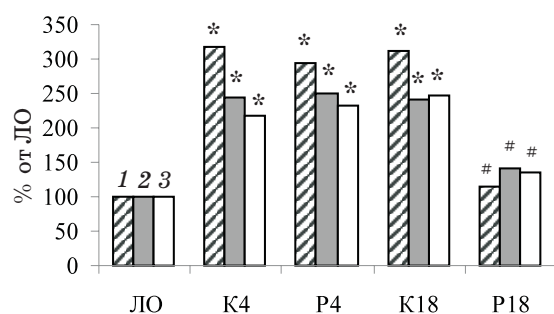


Рис. 1. Показатели ПОЛ (1 – трикетон; 2 – диеновые конъюгаты; 3 – малоновый диальдегид) в мозге крыс с церебральной ишемией: ЛО – группа ложнооперированных животных; К4 и К18 – контрольная группа на 4-е и 18-е сутки эксперимента; Р4 и Р18 – группа животных, получавших Ронколейкин на 4-е и 18-е сутки. $p < 0,05$: * относительно ЛО; # относительно контроля

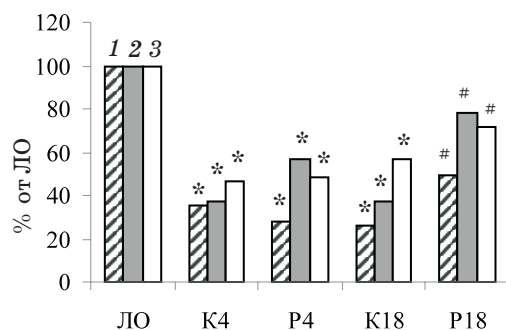


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы (1 – СОД; 2 – каталаза; 3 – глутатионпероксидаза) в мозге крыс с церебральной ишемией

ческом и восстановительном периодах практически не изменилась.

Применение Ронколейкина стабилизировало процессы свободнорадикального окисления, что в эксперименте отразилось активным снижением содержания вторичных и конечных продуктов ПОЛ – к 18-м суткам их уровни почти достигли уровней группы ЛО ($p^K < 0,001$). Аналогично на фоне введения Ронколейкина в восстановительном периоде стабилизировались показатели активности антиоксидантных ферментов: они увеличились относительно контрольной группы: СОД на 87 % ($p^K < 0,05$), каталаза на 40 % ($p^K < 0,001$) и ГПО на 26 % ($p^K < 0,05$).

Образующиеся при церебральной ишемии активные кислородные радикалы инициируют также прямую деструкцию нуклеиновых кислот и вызывают окислительную модификацию белка. Повышение уровней АФК и ОМБ стимулирует синтез транскрипционного фактора, индуцируемого при гипоксии (HIF), активацию HIF-1-зависимых генов, синтез провоспалительных цитокинов (в том числе IL-1) и формирует порочный круг вторичных повреждений [9, 14].

В нашем эксперименте церебральная ишемия сопровождалась повышенным содержанием продуктов ОМБ – уровень раннего (АФГ) и позднего (КФГ) маркеров был повышен в 6 раз на 4-е сутки эксперимента ($p^{ЛО} < 0,001$) и в 4,5 раза на 18-е сутки ($p^{ЛО} < 0,001$), рис. 3. На фоне применения Ронколейкина отмечено торможение процесса свободнорадикального повреждения белков, показатели ОМБ к 18-м суткам были на 72–73 % ниже уровней контрольной группы ($p^K < 0,001$).

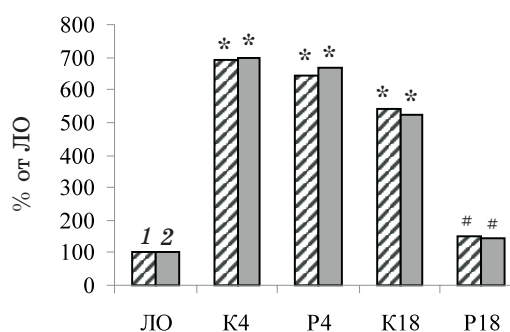


Рис. 3. Показатели окислительной модификации альдегидных (1) и карбоксильных (2) белков в мозге крыс с церебральной ишемией

Доказано, что важное значение в процессах свободнорадикального повреждения клеток мозга при ишемии играет оксид азота. В физиологических концентрациях он выполняет регуляторные функции – участ-

вует в вазорегуляції і модуляції высвобождения вазоактивных медиаторов, которые подавляют адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке. При ишемическом инсульте в клетках головного мозга отмечается рост активности индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к гиперпродукции NO и токсическим эффектам его избытка. Главный механизм токсического действия NO при ишемии – его реакция с супероксидом с образованием в клетках-мишенях активных дериватов – пероксинитрита (ONOO^-), нитрозония (NO^+), нитроксила (NO^\cdot) и диазоттриоксида (N_2O_3), которые являются основными факторами реализации нитрозирующего стресса.

При гипоксии отмечают сверхвысокие уровни NO, токсичные для клеток, ферментов, ионных каналов и генетического аппарата. При этом участие NO в повреждении и гибели нейрона имеет свою специфику и определяется изоформами NOS, а также видом и стадией развития инсульта. В начальном периоде ишемии NO участвует в косвенных механизмах гибели нейрона – активации фосфолипаз, усилении образования гидроксил радикала, модуляции активности NMDA-рецепторов. Кроме того, продуцируемые в ответ на гипоксию провоспалительные цитокины экспрессируют в глиальных клетках iNOS, что ведет к гиперпродукции NO и токсическим эффектам его избыточных количеств. В отсроченном постишемическом периоде (с 7-х–14-х суток при глобальной ишемии и с 1-х–3-х суток при фокальной ишемии) регистрируется гиперпродукция NO при участии именно iNOS активированной глии, макрофагов и нейтрофилов [15].

У животных контрольной группы в гомогенате головного мозга на 4-е сутки эксперимента (рис. 4) отмечено увеличение активности NO-синтазы и содержания стабильных метаболитов NO соответственно в 2,0 и 2,8 раза ($p^{\text{ЛО}} < 0,001$) на фоне снижения на 90 % содержания L-аргинина ($p^{\text{ЛО}} < 0,001$). На 18-е сутки в контрольной группе активность NO-синтазы и уровень стабильных метаболитов NO оставались повышенными относительно группы ЛО соответственно на 75 и 155 % ($p^{\text{ЛО}} < 0,001$), содержание L-аргинина при этом не изменилось ($p^{\text{ЛО}} < 0,001$).

Введение животным с церебральной ишемией Ронколейкина уже к 4-м суткам эксперимента привело к снижению в ткани головного мозга на 30 % относительно контрольных животных активности индуцибе-

льной и митохондриальной NOS ($p^{\text{K}} < 0,05$), которая в периоде восстановления достигла уровня группы ЛО ($p^{\text{K}} < 0,01$). Соответственно в периоде восстановления отмечена коррекция количеств NO (по уровню нитритов) ($p^{\text{K}} < 0,01$) и L-аргинина ($p^{\text{K}} < 0,001$).

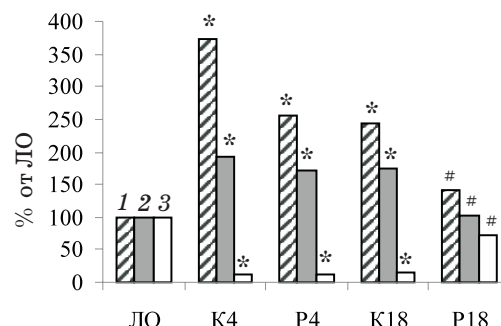


Рис. 4. Показатели системы NO (1), NO-синтазы (2) и L-аргинина (3) в мозге крыс с церебральной ишемией

Важным источником NO являются митохондрии нейронов. Установлено наличие конститутивной формы NOS, локализованной во внутренней мембране, и производство NO в митохондриях нейронов гиппокампа. Митохондриальная NOS способна продуцировать супероксид уже при субоптимальных концентрациях L-аргинина. При ишемии она активируется в ответ на развитие глутаматной эксайтотоксичности, поглощения митохондриями кальция и продукцию IL-1 β и TNF- α . Образуется пероксинитрит, который нитрозилирует в митохондриях цитохром C, что приводит к изменению его функций – неспособности поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и восстанавливаться аскорбатом. Пероксинитрит нитрозилирует также гуанин, что приводит к разрыву цепочек ДНК, мутациям и запуску процессов деструкции, в первую очередь самих митохондрий. Происходит повреждение внутренних мембран митохондрий и открытие неселективной поры (permeability transition pore – РТР) [16]. Таким образом, базисным механизмом нарушений в условиях дефицита поступления кислорода в клетку является митохондриальная дисфункция.

В нашем эксперименте изучалось открытие митохондриальных пор на фоне инициации циклоспорином А, который является блокатором и специфическим ингибитором Ca^{2+} -индуцированных изменений проницаемости внутренней мембраны митохондрий. В контрольной группе отмечено блокирование открытия митохондриальных пор на фоне действия циклоспорина А

на 74 % относительно группы ЛО на 4-е сутки эксперимента ($p^{ЛО} < 0,001$) и 79 % на 18-е сутки ($p^{ЛО} < 0,001$), что отражает изменения митохондриального Ca^{2+} гомеостаза (рис. 5). Применение Ронколейкина стабилизировало возникшую на фоне циклоспорина А деполяризацию внутренней мембраны митохондрий, что подтверждается ростом показателя открытия митохондриальных пор относительно контрольной группы на 82 % в остром периоде церебральной ишемии ($p^K < 0,001$) и на 190 % в восстановительном ($p^K < 0,001$).

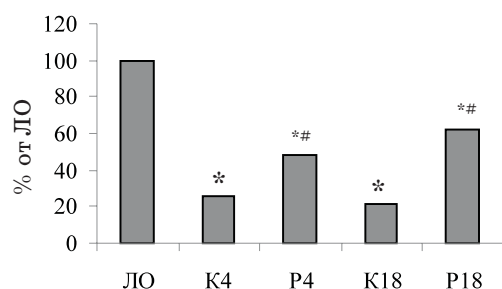


Рис. 5. Открытие митохондриальной поры на фоне инициации циклоспорином А в мозге крыс с церебральной ишемией

Острая церебральная ишемия запускает каскад молекулярных и биохимических ме-

ханизмов, звенья которых определены во времени и следуют в определённой последовательности. Для эффективного лечения ишемического инсульта необходимо применять нейропротекторные препараты, прерывающие постишемический каскад на его наиболее ранних звеньях. Результаты проведённого эксперимента подтверждают, что развитие церебральной ишемии сопровождается типичными патофизиологическими феноменами – активацией процессов свободнорадикального повреждения липидов, белков и активизацией системы оксида азота на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов, а также снижением функциональной активности митохондрий. Применение Ронколейкина в дозе 0,01 мг/кг достоверно блокирует агрессивные проявления оксидантного и нитрозирующего стресса при церебральной ишемии – снижает показатели ПОЛ, ОМБ и системы NO, активирует антиоксидантную защиту и способствует нормализации функциональной активности митохондрий.

Таким образом, Ронколейкин оказывает выраженный антиоксидантный эффект, что даёт основание предполагать возможность его применения в качестве эффективного патогенетического церебропротектора.

Список литературы

1. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Скворцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. – 2003. – № 9. – С. 20–22.
3. Blum A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart. J. – 1998. – Vol. 135. – P. 181–186.
4. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / C. Ferrarese, P. Mscarcuci, C. Zoai [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1999. – Vol. 19, № 9. – P. 1004–1009.
5. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6, and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage / H. M. Kim, H. Y. Shin, H. J. Jeong [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2000. – Vol. 14(3). – P. 191–196.
6. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. – К.: АННА-Т, 2007. – 296 с.
7. Нейроиммунопатология: Руководство / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров [и др.]. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
8. Коган В. С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. С. Коган, О. Н. Орлов, Л. Л. Прилипко. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
9. Дубкіна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкіна // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 43–45.
10. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаболитами глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток-зерен мозжечка / Н. В. Горбунов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 7. – С. 40–48.
11. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах / С. Чевари, И. Секей // Лаб. дело. – 1986. – № 11. – С. 678–681.
12. Аконова Л. В. Снижение чувствительности митохондрий к Ca^{2+} -зависимому открытию поры в условиях длительной инкубации / Л. В. Аконова, В. Ф. Сагач // Укр. биохим. журнал. – 2004. – Т. 76, № 35. – С. 61–65.

13. Губський Ю. І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (Огляд літератури) / Ю. І. Губський, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 2. – С. 8–15.

14. Факторы транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии / Т. Г. Сазонтова, А. Г. Жукова, Н. А. Анчишина [и др.] // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 17–25.

15. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет, И. Ю. Малышев // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 27–33.

16. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция cerebro-курином / И. Ф. Беленічев, Ю. М. Колесник., С. В. Павлов [и др.] // Междунар. неврол. журн. – 2008. – № 4 (20). – С. 23–29.

Е.В.Супрун

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ РОНКОЛЕЙКІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

На моделі незворотної білатеральної оклюзії загальних сонних артерій у щурів вивчена антиоксидантна активність цитокінового препарату Ронколейкін в дозі 0,01 мг/кг. Отримані результати підтверджують, що Ронколейкін блокує агресивні прояви оксидантного і нітрозилуючого стресу при церебральній ішемії – знижує рівні показників перекисного окиснення ліпідів, окислювальної модифікації білка та системи оксиду азоту, активує антиоксидантний захист та сприяє нормалізації функціональної активності мітохондрій.

Ключевые слова: ронколейкін, антиоксидантний захист, церебральна ішемія.

Е. V. Suprun

THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF RONKOLEUKIN IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE

On the model of irreversible bilateral occlusion of carotid arteries in rats was studied antioxidant activity of cytokine preparation such as Ronkoleukin in dosage of 0.01 mg/kg. Received data proves that Ronkoluekin blocks aggressive activity of oxidant and nitrosilating stress in cerebral ischemia – decreases levels of lipids' peroxidation, oxidative activity of protein and the nitrogen oxyde system, activates antioxidant system and leads to normalization of functional activity of mitochondria.

Key words: ronkoleukin, antioxidant protection, cerebral ischemia.

Поступила 30.08.10

УДК 616.69-008.64:615.03

**Н.М. Бречка, В.О. Бондаренко, Н.Г. Малова, Є.М. Коренєва,
Г.В. Зайченко,* К.С. Таранова, С.В. Іваннікова, О.В. Андріяненко***

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського АМН України», м. Харків*

** Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ГІПОФУНКЦІЇ СІМ'ЯНИКІВ ПРЕПАРАТОМ ТРИБЕСТАН

Вивчали показники морфофункціонального стану сперматозоїдів і стану сперматогенезу при моделюванні серотонінового ураження яєчок і корекції патологічного процесу препаратом Трибестан в дозі 60 мг/кг. При застосуванні Трибестану поліпшувалась рухлива здатність статевих клітин, відбувалося відновлення часу збереження рухливості спермій і підвищення кількості спермій у порівнянні з гонадопатією, викликану серотоніном. Введення тваринам Трибестану в лікувально-профілактичному режимі на фоні серотоніну гідрохлориду позитивно впливає на показник андрогенної насиченості передміхурової залози експериментальних тварин.

Ключові слова: сперматогенез, гонади, серотонін, Трибестан, андрогенна насиченість.

Проблема чоловічого безпліддя набуває особливої медичної і соціальної значущості, що, насамперед, пов'язане зі збільшенням частоти запальних захворювань, зростанням аномалій розвитку, безконтрольним застосуванням лікарських засобів, гіподинамією, погіршенням психоемоційного стану тощо. Порушення фертильності призводить до зростання кількості безплідних шлюбів, розлучень і погіршення демографічних показників [1, 2].

У зв'язку з цим, а також з метою поліпшення репродуктивного здоров'я чоловіків проводиться пошук засобів корекції порушень генеративної функції та дослідження сполук з новими механізмами гонадопротекторної дії. У цьому випадку з метою активації сперматогенезу (залежно від ступеня вираженості порушень), як правило, застосовується різноманітна терапія: вітаміни групи Е і С, полівітаміни, препарати цинку, засоби, що поліпшують регіональний кровотік (трентал, актовегін); ряд біологічно активних харчових добавок; гонадотропіни (прегнів, профазі, пергонал, меногон); антиестрогени; препарати тестостерону (андріол, провірон) [3]. Останнім часом досить широко використовують препарати із рослинної сировини, які мають комплексну дію. До таких препаратів відноситься

Трибестан, до складу якого входить екстракт лікарської рослини якірці сланки (*Tribulus terrestris*), що містить стероїдні сапоніни фурастанолового типу. Препарат відновлює клітини Лейдига, стимулює сперматогенез, збільшує кількість сперми, підвищує рухливість сперматозоїдів. Це один із лікарських засобів природного походження, що зареєстрований в Україні, у показаннях до застосування якого передбачено лікування первинного і вторинного гіпогонадизму, порушеного сперматогенезу, а саме оліго- та астеноспермії [4]. Однак на сьогодні відсутні дані щодо його впливу на морфофункціональний стан сім'яників при їх безпосередньому первинному ураженні.

Метою дослідження було вивчення показників морфофункціонального стану сперматозоїдів і стану сперматогенезу при моделюванні серотонінового ураження яєчок та корекції патологічного процесу препаратом Трибестан.

Матеріал і методи. Досліди проводили на статевозрілих самцях щурів популяції Вістар з початковою масою 280–350 г. Тварини були розподілені на три групи по 10 щурів у кожній: 1-ша – інтактні щури (контроль); 2-га – тварини з модельованим серотоніновим ураженням яєчок [5]; 3-тя – тварини, яким за три доби до початку введення се-

ротоніну гідрохлориду на тлі введення серотоніну та ще протягом трьох діб після ін'єкцій серотоніну вводили препарат Трибестан виробництва компанії «Sopharma» (Болгарія) в дозі 60 мг/кг. Серотоніну гідрохлорид (Alfa Aesar) вводили протягом 14 діб підшкірно в дозі 5 мг/кг. Дозу референтного зразка розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості, виходячи з добової дози для людини [6]. Використовували швидку евтаназію щурів на 21-шу добу експерименту, виділяли сім'яники, їх придатки та передміхурову залозу. В суспензії придатків сім'яників оцінювали показники морфофункціонального стану сперматозоїдів (кількість, рухливість і патологічні форми) [6]. Сім'яники щурів усіх груп фіксували у 10%-вому розчині формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін [7]. На зрізах, які забарвлювали гематоксином і еозином, окрім оглядової мікроскопії, проводили морфометричну оцінку процесу сперматогенезу [7]. Визначали рівень андрогенної насиченості організму щурів усіх груп за типом кристалізації секрету передміхурової залози на її відбитках (феномен «листя папороті») [8]. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з «Положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [9].

Статистичну обробку цифрових даних проводили параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв Стюдента та Вілкоксона-Манна-Уїтні [10].

Результати та їх обговорення. Введення лише серотоніну гідрохлориду (2-га група) призвело до ураження сперматогенезу (табл. 1), коли відбувалося суттєве змен-

шення кількості сперматозоїдів, їх рухливості, часу рухливості, зростання кількості патологічно змінених форм спермій.

У той же час у тварин, яким вводили Трибестан (3-тя група), у порівнянні з щурами з серотоніновим ураженням яєчок, яким Трибестан не вводили, відзначається підвищення кількості спермій на 50 %, нормалізація показників рухливості та кількості морфологічно аномальних форм сперматозоїдів. Рухлива здатність статевих клітин підвищувалася на 75 %, відбувалося відновлення часу збереження рухливості спермій (на 67 %) у порівнянні з гонадопатією, викликаною серотоніном, але без введення Трибестану.

Поліпшення кількісних параметрів спермограми у щурів, які отримували Трибестан, може бути зумовлено стимуляцією продукції тестостерону [4].

Також це може відбуватися завдяки тому, що в препараті Трибестан містяться фурастанові сполуки, які впливають на енергетичні ланки загального метаболізму і відновлюють стан спермій, порушений введенням серотоніну гідрохлориду [11]. Надлишок серотоніну негативно впливає на статеві клітини. Він порушує функціональний стан сперматозоїдів: збільшує кількість патологічних форм, зменшує час рухливості, активність сперматозоїдів, концентрацію сперматозоїдів.

При гістологічному дослідженні яєчок контрольних щурів виявлено, що морфометричні параметри сперматогенезу в них відповідали фізіологічній нормі [12].

Кількісні показники процесу сперматогенезу після введення препарату Трибестан вірогідно поліпшилися порівняно з такими без його застосування, а деякі зрівнялися з показниками контролю. Так, повністю відновилися кількість нормальних сперматогоній у канальцях. Внаслідок цього значно більше сперматозитів 2-го порядку змогло

Таблиця 1. Вплив препарату Трибестан на морфофункціональні показники сперматозоїдів у щурів (n=10) з гонадопатією, викликаною серотоніном ($\bar{X} \pm Sx$)

Група тварин	Кількість спермій, млн/мл	Патологічні форми, %	Рухомі спермії, %	Час збереження рухливості, хв
Контроль	52,42±3,93	21,86±1,97	81,86±3,48	187,86±12,10
Уведення серотоніну	25,85±2,42*	35,14±4,54*	39,57±8,17*	115,71±6,81*
Серотонін + Трибестан	38,86±4,24*	24,86±4,39 [#]	69,43±6,65 [#]	192,86±12,10 [#]

Примітка. p<0,05; * достовірно відносно показника контрольних тварин; [#] відносно показника тварин з уведенням серотоніну без Трибестану.

Тут і в табл. 2.

вступити в поділ – зросла кількість каналців з 12-ю стадією мейозу (в 3,71 раза). Індекс сперматогенезу збільшився майже у 3 рази, хоча і не досяг рівня інтактних тварин (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив Трибестану на кількісні показники процесу сперматогенезу у щурів, яким вводили серотоніну гідрохлорид

Група тварин	Кількість сперматогоній у каналці	Кількість каналців з 12-ю стадією мейозу, %	Кількість каналців зі злущеним епітелієм, %	Індекс сперматогенезу, балів
Контроль	57,120±1,005	5,00 (4–6)	0,57 (0–3)	3,36 (3,28–3,44)
Уведення серотоніну	13,21±6,03*	1,00 (0–7)*	0,43 (3–11)	0,99 (0,36–2,76)*
Серотонін + Трибестан	53,56±1,55 [#]	3,71 (2–5) [#]	1,43 (0–4)	2,82 (1,28–3,34)* [#]

Серотонін викликає спазм судин, порушення трофіки, пригнічення підтримуючих клітин, що уповільнює диференціювання статевих клітин і викликає порушення структури яєчок. Внаслідок зниження резерву сперміогенезу (диференціювання сперматидів у сперматозоїди) зменшується індекс сперматогенезу, а отже, концентрація сперматозоонів. Уведення тваринам Трибестану на фоні дії серотоніну гідрохлориду позитивно вплинуло на стан сім'яників більшої частини самців щурів цієї групи (5 з 7). У сім'яних каналцях переважала нормальна за шириною, організацією та повнотою спектра пулу статевих клітин стрічка сперматогенного епітелію (рис. 1). У той же час у частині каналців спостерігали різне за виразністю злущення статевих клітин, невеликі ділянки дезорганізації епітелію. Можливо, це пов'язано з тим, що активним компонентом препарату Трибестан є якріці слан-

ки, які впливають на трофіку яєчок шляхом активації клітин Лейдіга та опосередкованої стимуляції клітин Сертолі [4].

Серотонін справляє пригнічуючу дію на гормональну функцію яєчок і андрогенний

статус організму (поодинокі нетипові кристали на фоні аморфної маси). Отже, андрогенна насиченість організму щурів після профілактично-лікувального введення Трибестану покращилася, хоча рівень її варіював у різних тварин (нормальний малюнок феномену «листя папороті»). В цілому по групі виявлена лише тенденція до підвищення її порівняно з тваринами, яким Трибестан не вводили (кристалізація секрету передміхурової залози становила 2,51 бала), рис. 2.

Отже, введення в лікувально-профілактичному режимі препарату Трибестан позитивно впливає на стан репродуктивної системи при моделюванні серотонінового ураження яєчок.

Висновки

1. Тривале введення серотоніну гідрохлориду призводить до патологічних змін у

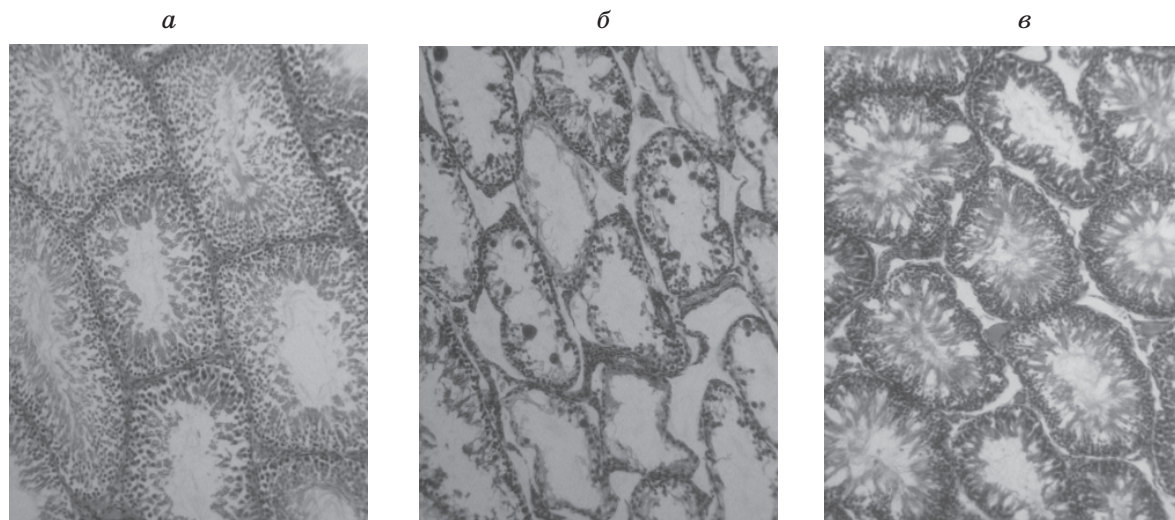


Рис. 1. Мікроструктура сім'яників самців щурів. Забарвлення гематоксилін-еозином, ×100:
а – інтактні; б – після введення серотоніну гідрохлориду;
в – після введення Трибестану на фоні дії серотоніну

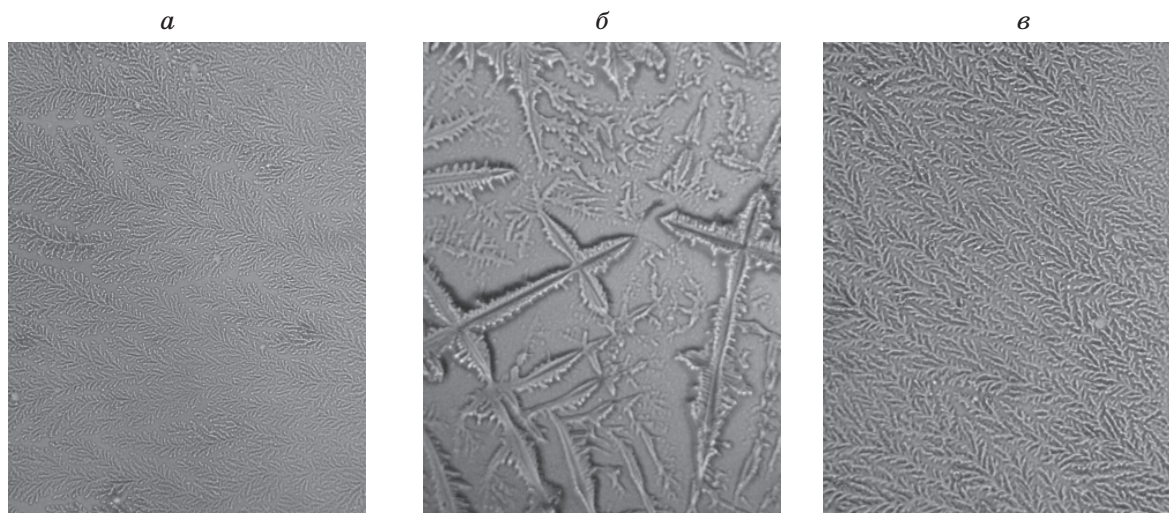


Рис. 2. Кристалічна структура секрету передміхурової залози щурів, $\times 200$:
 а – інтактні щури – типовий феномен «листя папороті»; б – після введення серотоніну гідрохлориду;
 в – після введення Трибестану на фоні серотоніну

тканині сім'яників, деструкції сім'яних каналців різного ступеня, дистрофії та загибелі статевих клітин, порушення мітозу і зниження показників спермограми.

При застосуванні препарату Трибестан поліпшується рухливість статевих клітин, відновлюється час збереження рухливості спермій та підвищується кількість спермій у порівнянні з гонадопатією, викликаного серотоніном, без уведення Трибестану

Введення тваринам Трибестану на фоні дії серотоніну гідрохлориду позитивно впливає на показник андрогенної насиченості передміхурової залози експериментальних тварин.

Перспективи подальших досліджень полягають в необхідності дослідження рівнів статевих гормонів в крові при застосуванні Трибестану на тлі експериментальної патології яєчок.

Список літератури

1. Лечение экскреторно-токсического бесплодия, вызванного хламидийной инфекцией / В. Н. Лесовой, А. В. Аркатов, А. В. Книгавко, Н. С. Пономаренко // Здоровье мужчины. – 2007. – Т. 20, № 1. – С. 129–132.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
3. Калинченко С. Ю. Практическая андрология / С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков. – М.: Практи. медицина, 2009. – 399 с.
4. Горпинченко И. И. Исследование эффективности препарата Трибестан в лечении больных с эректильной дисфункцией / И. И. Горпинченко, А. Ю. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2008. – № 8. – С. 89–94.
5. Бутенко І. Г. Корекція препаратами йохімбе-генез та йохімбе-гармонія порушень сперматогенезу у щурів, викликаних серотоніном / І. Г. Бутенко, Ю. Б. Лар'яновська // Експерим. та клін. медицина. – 2000. – № 3. – С. 18–21.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
7. Меркулов Г. А. Курс патолого-гистологической техники / Г. А. Меркулов. – М.: Медицина, Ленингр. отд., 1969. – 424 с.
8. Вартапетов Б. А. Предстательная железа и возрастные нарушения половой деятельности / Б. А. Вартапетов, А. Н. Демченко. – К.: Здоров'я, 1975. – 214 с.
9. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
10. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–454.
11. Горпинченко И. И. Применение препарата Трибестан в андрологической практике / И. И. Горпинченко, А. Ю. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2010. – № 1. – С. 28–32.

12. Райцина С. С. Современные проблемы сперматогенеза / С. С. Райцина. – М.: Медицина, 1982. – С. 73–107.

Н.М. Бречка, В.А. Бондаренко, Н.Г. Малова, Е.М. Коренева, А.В. Зайченко, К.С. Таранова, С.В. Иванникова, О.В. Андрияненко

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОФУНКЦИИ СЕМЕННИКОВ
ПРЕПАРАТОМ ТРИБЕСТАН**

Изучали показатели морфофункционального состояния сперматозоидов и состояние сперматогенеза при моделировании серотонинового поражения яичек и коррекции патологического процесса препаратом Трибестан в дозе 60 мг/кг. При применении Трибестана улучшалась подвижная способность половых клеток, происходило восстановление времени сохранения подвижности спермиев и повышение количества спермиев по сравнению с гонадопатией, вызванной серотином. Введение животным Трибестана в лечебно-профилактическом режиме на фоне серотонина гидрохлорида положительно влияет на показатель андрогенной насыщенности предстательной железы экспериментальных животных.

Ключевые слова: сперматогенез, гонады, серотонин, Трибестан, андрогенная насыщенность.

N.M. Brechka, V.A. Bondarenko, N.G. Malova, E.M. Koreneva, A.V. Zajchenko, E.S. Taranova, S.V. Ivannikova, A.V. Andriyanenkov

**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CORRECTION OF THE HYPOACTIVITY TESTICLES
BY TRIBESTAN PREPARATION**

Studied indicators of a morphological and functional state of spermatozoons and a spermatogenesis state at modelling of a lesion of testicles by hydrochloride of serotonin and correction of pathological process de Tribestan in a dose of 60 mg/kg. It is established, that at Tribestan application motility of sex cells was enriched, there was a restoration of time of conservation of motility of spermatozoons and the quantity of spermatozoons in comparison with the pathology of gonads invoked by a serotonin raised. Introduction by an animal of a Tribestan in a treatment-and-prophylactic regimen against a hydrochloride serotonin positively influences on indicators of an androgenic saturation of a prostate gland of experimental animals.

Key words: spermatogenesis, gonads, serotonin, Tribestan, androgenic saturation.

Поступила 31.08.10

УДК 616-001.17:612.017]-002-085.015-085.27-092.9

Т.В. Звягинцева, А.В. Кривошапка, Е.В. Желнин*Харьковский национальный медицинский университет*

ВЛИЯНИЕ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С РАЗНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ У КРЫС

Установлено, что экспериментальный термический ожог характеризуется значительным и длительным повышением содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α) в периферической крови, задерживающих заживление. Под действием лекарственных средств с разным механизмом ранозаживляющего эффекта происходит нормализация цитокинового профиля и ускорение процессов репарации.

Ключевые слова: ожоговая рана, провоспалительные цитокины, метилурациловая мазь, мазь тиотриазолина, заживление.

Несмотря на многочисленные исследования патогенеза и методов фармакологической коррекции раневого процесса, проблема эффективного лечения хронических ран не решена [1].

В Украине только после операций по поводу острой абдоминальной патологии и травматического повреждения органов брюшной полости у 7,4 % больных наблюдаются осложнения в виде хронических ран [2]. Особенно тяжело поддаются лечению радиоиндуцированные и ожоговые раны [3, 4]. Решение проблемы эффективного лечения длительно незаживающих ран связано с раскрытием ключевых механизмов раневого процесса, среди которых важную роль играют нарушения межклеточных взаимодействий.

Заживление в значительной степени зависит от характера раневого воспаления, одним из важнейших механизмов которого является колебание уровня провоспалительных цитокинов в очаге [5, 6]. По данным [7], отсроченное заживление обусловлено экспрессией ИЛ-1 β и ФНО- α – именно эти цитокины удерживают течение раневого процесса в стадии персистирующего воспаления. Другим важным патогенетическим механизмом развития хронической раны многие авторы считают гипоксию в очаге воспаления, а залогом успешного заживления – адекватную неоваскуляриза-

цию. Основной регуляторный фактор ангиогенеза – ИЛ-8 [7].

ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-8 – ключевые цитокины характеризующие раневую процесс.

Остается открытым вопрос о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ожоговой раны, склонной к хронизации. Для решения этого вопроса изучали уровень провоспалительных цитокинов в динамике развития экспериментального ожога и при лечении ранозаживляющими лекарственными средствами с разными механизмами действия: анаболическим («Метилурациловая мазь 10 %») и антиоксидантным («Мазь тиотриазолина 2 %»).

Материал и методы. Эксперименты по моделированию ожогов выполнены на 100 крысах-самцах популяции WAG массой 200–250 г. На выстриженном участке задней части бедра под барбамидовым наркозом вызывали термический ожог [8]. Животных разделили на четыре группы: 1-я (10 крыс) – интактные; 2-я (30 крыс) – с термическим ожогом без лечения (контрольные); 3-я (30 крыс) – с термическим ожогом при применении метилурациловой мази; 4-я (30 крыс) – с термическим ожогом при применении мази тиотриазолина. Мазь наносили тонким слоем на обожженную поверхность сразу после термического воздействия и в течение всего периода эксперимента (28 суток). Наблюдения за процес-

© Т.В. Звягинцева, А.В. Кривошапка, Е.В. Желнин, 2011

сами заживления ожоговых ран проводили на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки. В эти сроки регистрировали состояние раны, измеряли её площадь [9] и исследовали уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α в периферической крови крыс.

Для количественного определения ключевых маркеров раневого процесса – цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α в периферической крови – применяли метод иммуноферментного анализа, используя тест-системы ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк).

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони [10].

Результаты и их обсуждение. У животных 2, 3 и 4-й групп после термического воздействия возникала рана, заполненная сухим светло-коричневым струпом, края раны были отёчны и гиперемизированы.

У животных 2-й группы начиная с третьих суток прослеживалась тенденция к размягчению центральной части толстого струпа, при надавливании из-под него выделялся серозно-гнойный экссудат. На 7-е сутки рана представляла собой зону глубокого некроза, заполненную серозно-гнойным экссудатом. На протяжении следующих двух недель наблюдения (до 21-х суток) в центре ожоговой раны отмечались уменьшение зоны некроза и эпителизация раневого дефекта. К 28-м суткам ожоговая рана была частично эпителизирована с образованием тонкого нежного рубца. Постепенно уменьшалась площадь раневого дефекта: к 3-м суткам – на 8 %, к 7-м – на 30 %, к 14-м – на 59 %, к 21-м – на 85 % и к 28-м суткам – на 99 % в сравнении с исходной площадью.

У животных 3-й группы, получавших лечение метилурациловой мазью, начиная с третьих суток также происходило размягчение центральной части толстого струпа, однако при надавливании из-под него выделялся преимущественно серозный экссудат. На 7-е сутки зона некроза в области раны была заполнена серозным экссудатом. На протяжении следующих двух недель наблюдения (до 21-х суток) в центре ожоговой раны уменьшение зоны некроза и эпителизация раневого дефекта происходили быстрее, чем в группе без лечения. К 28-м суткам ожоговая рана была практически полностью эпителизирована с образованием нежного рубца. Площадь раневого дефекта уменьшалась быстрее, чем в группе без лечения, на 9 % к 3-м суткам, на 39 % к 7-м, на 70 % к 14-м и на 92 % к 21-м суткам. К 28-м

суткам раневой дефект был полностью закрыт.

У животных 4-й группы, получавших лечение мазью тиотриазолина, на третьи сутки происходило размягчение центральной части струпа, из-под него выделялось умеренное количество серозного экссудата, отёчность и гиперемия раны также были менее выражены, что свидетельствует о сокращении периода влажной десквамации. Зона некроза в центре ожоговой раны на протяжении следующих двух недель (до 21-х суток) уменьшалась быстрее, эпителизация раневого дефекта происходила быстрее, отёк и гиперемия были менее выражены, чем в группе без лечения. К 28-м суткам ожоговая рана была практически полностью эпителизирована, нежный рубец был более прочным. У животных этой группы скорость закрытия раневого дефекта была самой высокой: к 3-м суткам площадь раны уменьшилась на 10 %, к 7-м – на 40 %, к 14-м – на 71 %, к 21-м – на 93 % и к 28-м суткам – на 100 %.

Таким образом, в 3-й и 4-й группах (с применением мазевых препаратов) течение раневого процесса было более благоприятным, чем в группе без лечения (2-я). Наиболее активно заживление происходило под влиянием мази тиотриазолина.

Исследование содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови животных с термическим ожогом (контроль) показало его увеличение на протяжении первых трёх недель наблюдения по сравнению с интактными животными, с максимумом на 14-е сутки (рис. 1).

Применение метилурациловой мази приводило к более быстрому снижению уровня ИЛ-1 β в сравнении с группой без лечения (рис. 1). Концентрация цитокина была повышенной по сравнению с интактными животными лишь на протяжении недели. К 14-м суткам этот показатель снижался до нормы и был в 2,5 раза ниже, чем в группе с естественным течением ожога. На 21-е сутки количество ИЛ-1 β в крови также было достоверно ниже, чем в группе без лечения (в 1,3 раза).

Изменения содержания ИЛ-1 β в 4-й группе животных (с применением мази тиотриазолина) по своей направленности были аналогичны наблюдаемым в 3-й группе: повышение в течение первой недели по сравнению с интактными животными с последующим стабильным снижением до нормы на протяжении 14–28 суток. Во все эти сроки концентрация цитокина в крови была достоверно ниже, чем в группе без лечения.

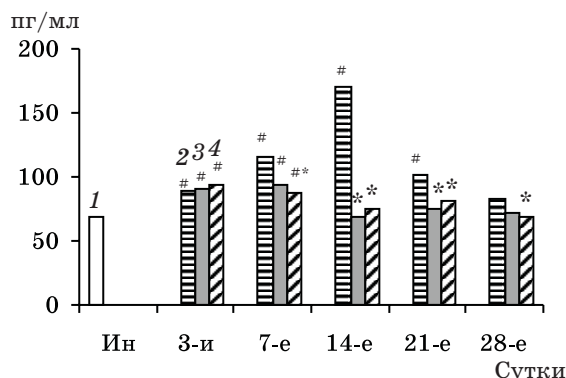


Рис. 1. Уровень ИЛ-1β в сыворотке крови животных с термическим ожогом без лечения и при использовании лекарственных средств: 1 – интактные животные; 2 – без лечения; 3 – лечение метилурациловой мазью; 4 – мазью тиотриазолина. * $p < 0,05$ относительно контрольной группы; # относительно интактной

Концентрация ИЛ-8 в крови крыс с термическим ожогом без лечения была повышенной на протяжении всего времени исследования (рис. 2).

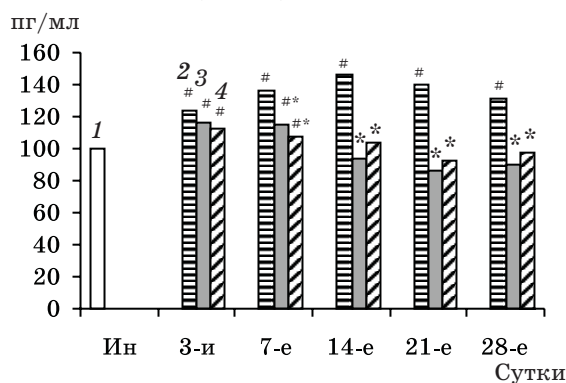


Рис. 2. Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови животных с термическим ожогом без лечения и при использовании ранозаживляющих лекарственных средств. Обозначения те же, что и на рис. 1

Под действием метилурациловой мази содержание хемокина снижалось до нормы к 14-м суткам, оставаясь таковым до конца наблюдения. При этом на протяжении 7-х–28-х суток концентрация ИЛ-8 была достоверно ниже, чем в группе без лечения.

Применение мази тиотриазолина, как и метилурациловой, приводило к снижению содержания хемокина до уровня у интактных животных к 14-м суткам. В дальнейшем показатель изменялся в пределах физиологических колебаний. На протяжении 7-х–28-х суток концентрация ИЛ-8 была достоверно ниже, чем в группе без лечения.

Таким образом, под влиянием консервативного лечения обоими мазевыми препара-

тами происходят однотипные изменения в концентрации ИЛ-8.

Исследование уровня ФНО-α в крови животных 2-й группы (с естественным течением патологического процесса) показало его повышение в течение всего времени исследования относительно интактной группы (рис. 3).

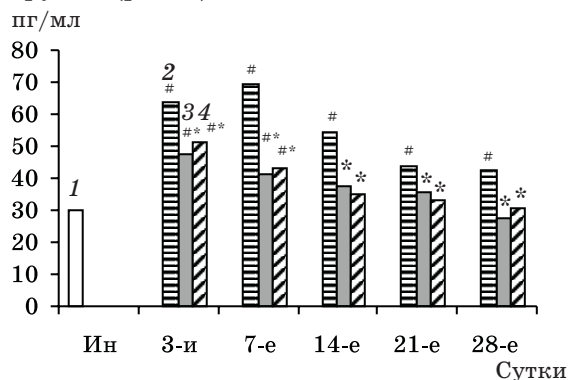


Рис. 3. Уровень ФНО-α в сыворотке крови животных с термическим ожогом без лечения и при использовании ранозаживляющих лекарственных средств. Обозначения те же, что и на рис. 1

В обеих группах с применением мазевых препаратов снижение уровня ФНО-α до нормы наблюдалось на 21-е и 28-е сутки. В ранние сроки (3-и–14-е сутки) содержание ФНО-α в сыворотке крови животных обеих групп было достоверно выше такового у интактных крыс, но ниже, чем у крыс без лечения.

Таким образом, течение ожоговой травмы у крыс сопровождается значительной и длительной продукцией провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α, что, видимо, является важным механизмом, удерживающим ожоговую рану в состоянии персистирующего воспаления и препятствует нормальному заживлению. О важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ожоговой раны свидетельствует ускорение процессов заживления под влиянием мазевых препаратов (метилурациловая мазь 10 % и мазь тиотриазолина 2 %), сопровождающееся нормализацией цитокинового профиля.

Выводы

1. Течение раневого процесса у крыс с термическим ожогом характеризуется длительным повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β на протяжении трёх недель наблюдения, ИЛ-8, ФНО-α на протяжении всего периода), соответствующим срокам и скорости закрытия раневого дефекта.

2. Применение лекарственных средств (метилурациловая мазь 10 % и мазь тиотриазолина 2 %) с различным по механизму ранозаживляющим эффектом для лечения термического ожога приводит к одностип-

ным изменениям цитокинового профиля – снижению до нормы содержания ИЛ-1 β и ИЛ-8 к 14-м суткам, ФНО- α – к 21-м суткам, что сопровождается положительной динамикой процессов заживления.

Список литературы

1. Матвійчук О. Б. Оцінка ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень у невідкладній хірургії тонкої та товстої кишок / О. Б. Матвійчук, А. Б. Зіменковський // Укр. журн. хірургії. – 2009. – № 2. – С. 95–98.
2. Абаев Ю. К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ю. К. Абаев. – Ростов н/Д. : Феникс, 2006. – 427 с.
3. Гриневич Ю. А. Имунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений: монография / Ю. А. Гриневич, Э. А. Демина [под ред. А. А. Ярилина]. – К. : Здоров'я, 2006. – 200 с.
4. Звягинцева Т. В. Лечебно-профилактическое действие мази тиотриазолина при местных лучевых повреждениях кожи в эксперименте / Т. В. Звягинцева, С. И. Миرونченко, Е. В. Желнин // Эксперим. і клін. медицина. – 2009. – № 3. – С. 54–57.
5. Цитокиновый профиль и морфологические особенности заживления при лечении хронического раневого процесса церебролизином / Т. В. Звягинцева, И. В. Халин, Г. И. Губина-Вакулик [и др.] // Вісник Вінницьк. нац. мед. ун-ту. – 2007. – № 11(2/1). – С. 592–597.
6. Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
7. Халін І. В. Фармакотерапевтична ефективність церебролізину та пропесу при хронічному рановому процесі (експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / І. В. Халін. – К., 2008. – 21 с.
8. Яковлева Л. В. Фармакологическое изучение новой ранозаживляющей мази «Пролидоксида» / Л. В. Яковлева, С. С. Кальф-Калиф, О. В. Ткачева // Провизор. – 1999. – № 1. – С. 44–45.
9. Имашева А. К. Особенности регенераторных процессов кожи при термических ожогах / А. К. Имашева, М. В. Лазько // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 22–24.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

Т.В. Звягинцева, О.В. Кривошапка, Є.В. Желнін

ВПЛИВ РАНОЗАГОЮВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ДІЇ НА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ У ЩУРІВ

Встановлено, що експериментальний термічний опік характеризується надмірним і тривалим підвищенням вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α) у периферійній крові, що затримують нормальне загоєння. Під дією лікарських засобів з різним механізмом ранозагоючого ефекту відбувається нормалізація цитокинового профілю та прискорення процесів репарації.

Ключові слова: опікова рана, прозапальні цитокіни, метилурацилова мазь, мазь тіотриазоліну, загоєння.

T.V. Zvyagintseva, A.V. Kryvoshepka, E.V. Zhelnin

IMPACTS OF WOUND HEALING DRUGS WITH DIFFERENT MECHANISMS OF ACTION ON LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN BURN WOUND AT RATS

It was established that the experimental thermal burn is characterized by excessive and prolonged increase of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, TNF- α) in peripheral blood, interfering with normal healing. Normalization of cytokine profile and the acceleration of repair processes were performed under the influence of drugs with different mechanisms of wound healing effect.

Key words: burn wound, proinflammatory cytokines, methyluracil ointment, thiotriazolin ointment, healing.

Поступила 16.11.10

УДК 615.01.547:615.461.2

*О.Н. Литвинова, М.Е. Березнякова**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРЕНСУЛЬФОНИЛОКСАМИДОВ

Проведены скрининговые исследования производных аренсульфонилоксамидов, изучено их влияние на экскреторную функцию почек у белых крыс в условиях водной нагрузки. Выявлены вещества, вызывающие увеличение диуреза. Установлено, что данные вещества относятся к практически нетоксичным соединениям. Изученные производные являются перспективной группой соединений для дальнейшего фармакологического изучения с целью создания на их основе лекарственных препаратов с диуретическими свойствами.

Ключевые слова: производные аренсульфонилоксамидов, экскреторная функция почек, диуретическое действие, острая токсичность.

Актуальной проблемой современной фармакологии является создание новых эффективных лекарственных средств для регуляции выделительной функции почек. Изучение механизмов водно-солевого обмена привело к совершенствованию методов клинического исследования функции почек при различных заболеваниях и поиску новых синтетических веществ, влияющих на клубочковую фильтрацию, реабсорбцию электролитов и воды, образование и экскрецию мочи [1].

В настоящее время поиск новых фармакологических веществ, регулирующих фильтрационно-реабсорбционную деятельность почек, ведётся среди растительного лекарственного сырья и путём целенаправленного химического синтеза [2].

В ходе многолетних исследований накоплен большой объём данных о структурно-фармакологических свойствах производных дикарбоновых кислот, которые были положены в основу поиска новых биологически активных веществ с целью создания новых лекарственных препаратов [3].

Сочетание сульфамидного фрагмента с остатками двух дикарбоновых кислот (щавелевой и янтарной), а также присутствие в амидной части молекулы гидрофобного адамантильного радикала предопределило поиск веществ, обладающих гипогликемической, диуретической, антигипоксиче-

ской, антивирусной и гепатозащитной активностью. Сила и направленность фармакологического действия синтезированных веществ зависит от влияния заместителей амидной цепи фрагментов оксаниловых, оксаниловых, сукцинаниловых кислот, а также характера катионов и анионов органических соединений [4, 5].

Целью исследования явилось изучение диуретического действия и острой токсичности вновь синтезированных N-замещённых 4-(R-бензамидо)-бензолсульфонилоксамидов в условиях водной нагрузки.

Материал и методы. Объектом исследования служили 16 новых химических веществ – производных аренсульфонилоксамидов. Структура соединений подтверждена современными физико-химическими методами элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии, встречным синтезом, а чистота синтезированных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Изучаемые соединения представляют собой белые кристаллические вещества, без запаха, с чёткой температурой плавления, растворимые в полярных органических растворителях, растворах едких оснований, минеральных кислотах.

Изучение диуретической активности новых производных проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 160–190 г по методу Е.Б. Берхина [6–8]. Для исследова-

© О.Н. Литвинова, М.Е. Березнякова, 2011

ния мочегонного действия использовали серии животных по 7 крыс в каждой группе. При изучении водного диуреза крыс содержали на постоянном пищевом рационе при свободном доступе к воде. До водной нагрузки животных выдерживали в течение двух часов без пищи и воды. Затем крысам вводили в желудок с помощью зонда изучаемые вещества в дозе 0,005–0,01 ЛД₅₀ в виде водной суспензии одновременно с водной нагрузкой в количестве 3 мл на 100 г массы тела животного. Мочу собирали через каждый час в течение 4 часов. Препаратами сравнения являлись фуросемид (20,0 мг/кг) и адиурекрин (10,0 мг/кг). Острую токсичность бензамидобензолсульфонилоксамидов изучали на интактных беспородных белых мышах обоего пола массой 18–24 г по 5 животных в группе с каждой изучаемой дозой. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 0,05 ЛД₅₀ в объеме не более 1 мл. Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней после однократного введения исследуемых соединений. Количество выживших и погибших животных отмечали через каждые 24 часа. Средние смертельные дозы (ЛД₅₀) определяли по методу Кербера [7].

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показывает, что большинство изученных веществ в усло-

виях водной нагрузки вызывают увеличение выделительной функции почек на 4,3–119,9 % (табл. 1).

Выраженную диуретическую активность проявляют соединения, содержащие нитрогруппу в бензольном кольце аренсульфамидной части молекулы (соединения 7–12, 15, 16), причём величина диуретического эффекта в меньшей степени зависит от положения нитрогруппы в бензольном кольце и в большей степени определяется природой радикала при оксамидном азоте. Так, наиболее активным оказался β-оксиэтиламид (соед. 9), который в дозе 56 мг/кг за 2 часа увеличивал диурез в среднем на 154,9 %, а за 4 часа – на 119,9 %. Замена оксиэтильного радикала в оксамидной части молекулы на этил (соед. 8) и гидроксил (соед. 10) в небольшой степени снижает диуретический эффект. Соединения 8 и 10 в дозах соответственно 45,8 и 44,7 мг/кг за 2 часа увеличивают диурез на 153,3 и 139,3 %, а за 4 часа – на 108,2 %. Введение адамантильного радикала (соед. 16) не сколько увеличивает активность, через 4 часа диурез повышается на 113 %. В ряду нитропроизводных сочетание 4-нитро- и гидроксильного радикалов (соед. 7) приводит к значительному снижению диуретической активности. Это соединение в дозе 43,9 мг/кг за 2 часа увеличивает диурез в среднем на

Таблица 1. Диуретическая активность бензамидобензолсульфонилоксамидов

Соединение	Доза, мг/кг	Диурез			
		через 2 ч		через 4 ч	
		(M±m), мл	в % к контролю	(M±m), мл	в % к контролю
1	86,2	0,84±0,06	68,6	1,64±0,07*	71,0
2	74,7	1,47±0,09	120,5	2,92±0,42	126,4
3	69,2	1,56±0,12	125,4	3,14±0,18	135,9
4	77,0	1,42±0,14	116,4	2,41±0,18	104,3
5	80,6	1,61±0,13	132,0	2,82±0,13	122,0
6	78,4	1,71±0,17	140,2	3,31±0,09	135,5
7	43,9	2,42±0,19*	198,4	3,42±0,23	148,0
8	45,8	3,09±0,27*	253,3	4,81±0,17*	208,2
9	56,0	3,11±0,19*	254,9	5,08±0,21*	219,9
10	44,7	2,92±0,17*	239,3	4,81±0,19*	208,2
11	45,5	2,53±0,13*	207,4	4,43±0,22*	191,8
12	46,0	2,21±0,12*	181,1	2,62±0,24	113,4
13	37,3	2,14±0,08*	175,4	2,42±0,08	104,8
14	35,8	1,82±0,07	149,2	2,94±0,22	127,3
15	37,3	2,31±0,11*	189,3	4,21±0,31*	182,2
16	36,5	2,61±0,17*	213,9	4,92±0,28*	213,0
Контроль	–	1,22±0,11	100,0	2,31±0,09	100,0
Гипотиазид	50,0	1,91±0,02*	158,3	5,40±0,08*	234,0
Фуросемид	20,0	4,90±0,16*	408,3	11,40±0,13*	495,6
Адиурекрин	10,0	0,91±0,04*	75,0	1,30±0,07*	56,6

Примечание. * p<0,05.

98,4 %, а за 4 часа – на 48 %. Практически неактивными оказались соединения, сочетающие 2-метокси- и метилрадикалы (соед. 4), а также водород и адамантильный радикал (соед. 13). Введение в бензольное кольцо метильного радикала, а в оксамидную часть изучаемого ряда соединений гидроксидила (соед. 1) приводит к появлению антидиуретического эффекта. Это соединение уменьшает экскрецию мочи на 29 % по сравнению с контролем.

Результаты изучения острой токсичности новых соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2. Острая токсичность бензамидобензолсульфонилоксамидов
 $RC_6H_4CONHC_6H_4SO_2NHCOCNHR'$

Соединение	R	R'	Токсичность, мг/кг		
			ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ (M±m)	ЛД ₈₄
1	4-метил	Окси	2420	2585,0±34,8	2790
2	4-метил	Этил	1930	2242,0±41,5	2650
3	4-метил	Пропил	1780	2075,0±52,8	2380
4	2-метокси	Метил	2140	2310,0±44,8	6210
5	2-метокси	Этил	2250	2420,5±57,5	2695
6	2-метокси	Пропил	2142	2350,0±63,5	2570
7	4-нитро	Окси	1240	1316,0±52,5	1395
8	4-нитро	Этил	1290	1375,0±61,8	1480
9	4-нитро	β-оксиэтил	1485	1680,0±67,2	1750
10	3-нитро	Окси	1280	1340,0±55,7	1520
11	3-нитро	Метил	1210	1365,0±49,1	1430
12	3-нитро	Этил	1250	1380,0±51,7	1490
13	Водород	1-адамантил	1065	1120,0±46,2	1230
14	4-метил	1-адамантил	965	1075,0±38,4	1170
15	3-нитро	1-адамантил	979	1120,0±41,8	1280
16	4-нитро	1-адамантил	910	1095,0±31,8	1270

Анализ полученных данных показывает, что ЛД₅₀ изученных соединений находится в интервале от 1075 до 2585 мг/кг и согласно классификации К.К. Сидорова данные вещества относятся к практически нетоксичным соединениям.

Наименее токсичным оказался гидроксамид 4-(4'-метилбензамидо)-бензолсульфонилоксаминной кислоты (соед. 1), ЛД₅₀ которого равно 2585 мг/кг. Замена в бензольном кольце метильного радикала на метоксильный (соединения 4–6) практически не сказывается на токсичности изучаемых соединений (ЛД₅₀=2310–2420 мг/кг). Введение в бензольное кольцо нитрогруппы (соединения 7–12) приводит к значительному повышению токсичности (ЛД₅₀=1316–1680 мг/кг). Ещё более токсичными оказались соединения, содержащие при оксамидном азоте адамантильный радикал (соедине-

ния 13–16). Из этой группы веществ наибольшую токсичность показало соед. 14, сочетающее в своей структуре метильный и адамантильный радикалы (ЛД₅₀ = 1075 мг/кг).

Таким образом, изученные соединения в условиях водной нагрузки оказывают разнонаправленное диуретическое действие на выделительную функцию почек подопытных животных. Анализ полученных данных при изучении общетоксического действия новых производных свидетельствует, что данные соединения по показателям ЛД₅₀ являются практически нетоксичными веществами.

Выводы

1. Установлено, что на проявление диуретической активности определяющее влияние оказывает положение радикалов как в бензольном кольце аренсульфонильной части молекулы, так и при оксамидном азоте. Наиболее активными были соединения 8 и 9, однако по силе действия они уступали фуросемиду.

2. Изучение зависимости острой токсичности от химической структуры изученных соединений показало, что в ряду бензамидобензолсульфонилоксамидов наиболее токсичными оказались вещества, содержащие в бензольном кольце нитрогруппу (соединения 7–12, 15, 16), а при оксамидном азоте – адамантильный радикал. Наименьшая токсичность обнаружена у соединений, содержащих алкильные и оксипропиловые радикалы.

Список литературы

1. Клінічна нефрологія / за ред. Л.А. Пирога, М.А. Романенко. – К.: Здоров'я, 2004. – 528 с.
2. Кукус В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Г. Кукус; под ред. В. Г. Кукуса, А. К. Стародубцева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
3. Синтез та діуретична активність похідних (\pm)-1,2,2-триметил-3-(2-R-4-ОКСО-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-ІЛ-карбамоїл)-циклопентан-1-карбонової кислоти / Є. О Цапко, І. С. Гриценко, О. А. Красильникова, Н. Е. Бушля // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (51). – С. 12–17.
4. Антимікробна активність похідних N-(4-окси-3,4-дигідрокіназолін-3-ІЛ) сукцинамінної кислоти / І. Л. Дикий, Н. І. Філімонова, П. С. Арзуманов [та ін.] // Вісник фармації. – 2007. – № 2 (50). – С. 58–60.
5. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність похідних 2-метилнітрооксанилових кислот / В. Д. Яременко, С. Г. Ісаєв, О. І. Павлій, І. А. Зупанець // Вісник фармації. – 2004. – № 2 (26). – С. 13–14.
6. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // Хим.-фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
8. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

О.Н. Литвинова, М.Є. Березнякова

ВИВЧЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ Й ЗАГАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМІДІВ

Проведено скринінгові дослідження похідних аренсульфонілоксамідів, вивчено їх вплив на екскреторну функцію нирок у білих щурів в умовах водного навантаження. Виявлено речовини, які викликають збільшення діурезу. Встановлено, що дані речовини відносяться до практично нетоксичних сполук. Вивчені похідні є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення на їх основі лікарських препаратів з діуретичними властивостями.

Ключові слова: похідні аренсульфонілоксамідів, екскреторна функція нирок, діуретична дія, гостра токсичність.

O.N. Litvinova, M.E. Bereznyakova

STUDY OF DIURETIC ACTIVITY AND GENERAL TOXICAL ACTION OF THE NEW ARENSULFONILOXAMIDES DERIVATIVES

Screening study of the arensulfoniloxamides derivatives and their influence on the excretory function of the kidneys in white rats under conditions of water load was carried out. As a result of the performed research, substances increasing diuresis with the diuretic activity were found. It has been proved that these substances can be referred to as nearly non-toxic compounds. Studied derivatives are the perspective group of compounds for further pharmacological study with the aim of development of new medicines with diuretic activity on their basis.

Key words: arensulfoniloxamides derivatives, excretory function of kidneys, diuretic activity, acute toxicity.

Поступила 28.09.10

ТЕРАПІЯ

УДК 611-018.26: 616.12-008.331.1:616.379-008.9-056.7

*О.М. Біловол, В.В. Школьник, Є.О. Болокадзе**Харківський національний медичний університет*

ПРОЗАПАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ
В ОЦІНЦІ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ
З РІЗНИМИ ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Дослідження особливостей порушення рівня ФНП- α у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в комбінації з різними проявами метаболічного синдрому вказало на наявність ремоделювання міокарда в залежності від метаболічних порушень та рівня артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, фактор некрозу пухлин- α , ремоделювання міокарда.

Останніми роками відмічається постійне зростання серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби (ГХ), хронічної серцевої недостатності (ХСН) та ін. Особливо складним перебіг цих захворювань є у хворих з метаболічними порушеннями. Відомо, що метаболічний синдром (МС) – важлива медико-соціальна проблема, що зумовлена його широкою розповсюдженістю, хронічним перебігом, високою інвалідизацією, особливо у хворих із супутньою ГХ [1–5].

Наявність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що є одним із основних компонентів МС, у хворих на ГХ зумовлює високий ризик кардіоваскулярних ускладнень, у більшості випадків це захворювання поєднується з іншими патологічними станами кардіоваскулярної системи. Крім того, тривала незадовільна компенсація ЦД призводить до розвитку макросудинних ускладнень, які з часом стають причиною несприятливих подій. Результати дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, що інтенсивний контроль глікемії достовірно знижує ризик мікросудинних

ускладнень ЦД, але значущо не впливає на макросудинні ускладнення і загальну смертність. Ці висновки підтверджують необхідність комплексного контролю глікемії, артеріального тиску (АТ) та рівня ліпідів крові [6–9].

На сьогодні є всі підстави вважати, що причиною порушень у функціонуванні інсуліносекреторних клітин можуть бути саме прозапальні цитокіни і вільні жирні кислоти (ВЖК). Відомо, що секретований адипокінами фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) порушує дію інсуліну в м'язовій і жировій тканинах, чим сприяє розвитку інсулінорезистентності та може бути раннім маркером ЦД 2-го типу [9].

Особливу увагу привертають процеси структурно-функціональної перебудови міокарда під впливом метаболічних змін, об'єднаних терміном «ремоделювання». Тривалий час вважалось, що в основі цього процесу лежать патологічні зміни кардіоміоцитів, але нещодавно науковцями було визначено залучення до ремоделювання міокарда компонентів позаклітинного матриксу. Експресія більшості матричних ме-

талопротеїназ на незначному рівні відбувається і в нормальній зрілій тканині, але значно підвищується при патологічних процесах, які відбуваються при ремоделюванні міокарда. Важливо, що індукція транскрипції опосередкована ланкою гормонів, чинників росту та прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α та ін. Експериментальні дані про стан екстрацелюлярного матриксу при ГХС, кардіоміопатіях, гострому інфаркті міокарда свідчать про безумовну роль матриксних металопротеїназ в процесах розвитку дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та в подальшому розвитку ускладнень [10].

Мета даного дослідження – оптимізація ефективності діагностики, прогнозування перебігу ГХ на підставі вивчення маркерів імунзапалення, ремоделювання міокарда в залежності від ступеня вираженості компонентів МС.

Матеріал і методи. Було досліджено 124 пацієнти (53 чоловіки та 71 жінка) у віці ($53,8 \pm 8,9$) років, хворих на ГХ II стадії, 2-го і 3-го ступенів з ознаками дисліпідемії, (ДЛП), ЦД 2-го типу та з їх поєднанням. З дослідження були виключені особи з гострими та хронічними запальними процесами, дифузними захворюваннями сполучної тканини, онкологічними захворюваннями, супутніми захворюваннями щитовидної залози, наявністю симптоматичних гіпертензій, а також особи з ХСН більш ніж ІА стадії. При розподілі пацієнтів на групи користувались модифікаційними критеріями АТР III (2005), що були узгоджені з Європейськими рекомендаціями з лікування АГ (2007) й рекомендовані Українським товариством кардіологів (2008) [11].

На початку дослідження хворі були розподілені на чотири групи: 1-ша (контроль) – пацієнти з ГХ ($n = 30$), 2-га – пацієнти з ДЛП та ГХ ($n = 30$), 3-тя – пацієнти з ЦД 2-го типу та ГХ ($n = 34$), 4-та – пацієнти з ЦД 2-го типу, ГХ та ДЛП ($n = 32$). Пацієнтам усіх груп було проведено ЕхоКД за загально визнаною методикою на апараті «Ultrasound

scanner» TI 628 A (НДІРІ, Харків) в М- і В-режимах ехолокації у відповідності з рекомендаціями ASE (1989) з метою виявлення особливостей порушень структури та функції міокарда ЛШ у хворих з ГХ і метаболічними порушеннями. Оцінювали структурно-функціональний стан міокарда: масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ). Рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) оцінювали за середнім АТ, що був отриманий в результаті трьох вимірювань через двохвилинні інтервали в позиції сидячи. Прозапальний цитокін ФНП- α в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору ELISA виробництва «Протеїновий контур» (Росія) згідно з доданою інструкцією. Отримані цифрові дані статистично обробили з використанням t-критерію Стюдента. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати. Дослідження основних структурно-функціональних показників показало, що у хворих з 4-ї та 3-ї груп достовірно збільшилися показники ММЛШ та іММЛШ ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками групи контролю (табл. 1).

При вимірюванні САТ достовірна різниця відмічалась між пацієнтами з ГХ (1-ша група) та з ГХ+ЦД (3-тя група) і ДЛП+ ЦД (4-та група). При вимірюванні ДАТ достовірної різниці не виявлено. Щодо маси тіла, то вона вірогідно різнилась між пацієнтами 1-ї та 3-ї, 1-ї та 4-ї груп. Слід відмітити відсутність достовірної різниці між досліджуваними групами за віком і зростом ($p > 0,05$), табл. 2.

Вміст прозапального цитокіну ФНП- α зростає на тлі прогресування основних компонентів МС, таких як наявність супутнього ЦД і ДЛП та їх поєднання. Причому концентрація ФНП- α корелює зі збільшенням маси тіла пацієнтів ($r = 0,32$, $p = 0,02$; $r = 0,410$, $p = 0,001$; $r = 0,041$, $p = 0,012$). Самі ж плазмові рівні ФНП- α змінюються від групи до групи, але статистичні різниці

Таблиця 1. Структурно-функціональні характеристики ЛШ у пацієнтів з ГХ та ГХ у сполученні з різними компонентами МС ($M \pm m$)

Група	n	ММЛШ, г	іММЛШ, г/м ²
1-ша (з ГХ)	30	151,9 \pm 9,1	83,1 \pm 6,2
2-га (з ГХ + ДЛП)	30	164,9 \pm 8,8	88,00 \pm 4,52
3-тя (з ГХ + ЦД)	34	171,2 \pm 3,7*	91,03 \pm 1,80*
4-та (з ГХ + ЦД + ДЛП)	32	175,4 \pm 4,9*	93,50 \pm 3,01*

Примітка. * $p < 0,05$; достовірно по відношенню до групи контролю.

Таблиця 2. Гемодинамічні і антропометричні показники у пацієнтів з ГХ та ГХ у сполученні з різними компонентами МС ($M \pm m$)

Група хворих	n	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	Вік, років	Зріст, м	Маса, кг
1-ша (з ГХ)	30	141,0 \pm 7,7	85,9 \pm 5,8	49,6 \pm 5,04	1,63 \pm 0,06	72,3 \pm 3,3
2-га (з ГХ + ДЛП)	30	154,8 \pm 6,2	88,8 \pm 3,8	50,8 \pm 4,6	1,65 \pm 0,05	80,9 \pm 6,2
3-тя (з ГХ + ЦД)	34	168,1 \pm 7,6*	95,1 \pm 6,8	54,9 \pm 9,7	1,66 \pm 0,06	91,0 \pm 10,1*
4-та (з ГХ + ЦД + ДЛП)	32	163,1 \pm 3,9*	99,1 \pm 2,6	55,1 \pm 10,1	1,65 \pm 0,07	86,9 \pm 8,6*

Примітка.* $p < 0,05$; достовірно по відношенню до групи контролю.

спостерігаються між 1-ю та 2-ю групами – 12,3 \pm 2,2 і 18,9 \pm 0,8 ($p < 0,05$), 1-ю та 4-ю – 12,3 \pm 2,2 і 32,0 \pm 2,5 ($p < 0,05$), а також між 2-ю та 4-ю – 18,9 \pm 2,8 і 32,0 \pm 2,5 ($p < 0,05$).

Обговорення результатів. В жировій тканині зустрічаються два типи макрофагів: M_1 , що переважно секретує при ожирінні ФНП- α та ІЛ-6 і стимулює запалення [6–8], і M_2 , що секретує протизапальні цитокіни. Адипозна тканина не тільки виконує функцію депонування енергії, але є місцем формування фактора, що посилює дію інсуліну [3–5]. Такою речовиною є ФНП- α , що має місце при ожирінні як в адипозній тканині, так і в м'язовій. Макрофаги й адипоцити здатні накопичувати ліпіди та секретувати цитокіни. Рівень ФНП- α в плазмі, трансмембранного 26-kDa протеїну, що розщиплюється до 17-kDa біологічно активного протеїну, відносно низький. В білому жирі він експресується в адипоцитах і стромальних клітинах у високих концентраціях порівняно з адипозною тканиною. Однак ФНП- α , що утворюється в адипоцитах, має локальну дію, бо не може секретуватись. Але макрофаг – продукований ФНП- α – має системні ефекти [12, 13]. ФНП- α збільшує експресію генів, які приймають участь у синтезі *de novo* ВЖК, і знижує експресію генів, які сприяють окисненню ВЖК в печінці. Ці аутокринні та паракринні ефекти ФНП- α відповідають за інсулінорезистентність і подальше формування ЦД [14, 15].

В нашому дослідженні спостерігається збільшення рівня ФНП- α в плазмі крові пацієнтів, що корелює з розвитком основних компонентів МС. Розвиток запальних процесів у даних патологічних умовах супроводжується паралельним зростанням вмісту

цитокінів, у тому числі і ФНП- α . Погіршення патологічних процесів представлено підвищенням концентрації цитокіну в плазмі.

У хворих на ГХ спостерігали одночасне зростання концентрації ФНП- α та максимально виражені ознаки структурної перебудови МЛП, особливо при багатокompонентному МС, у той час як у хворих виключно на ГХ ці порушення були менш вираженими. Тому можна припустити, що при наявності кластера МС прогресує погіршення стану анатомо-функціонального стану серцевого м'яза у вигляді його патологічного ремоделювання. Це співпадає з висновками авторів [16, 17], які продемонстрували взаємозв'язки між рівнями прозапальних цитокінів і ступенем вираженості ремоделювання ЛПШ у хворих на ГХ з супутніми метаболічними порушеннями.

Висновки

1. У хворих на ГХ з різними проявами МС у вигляді дисліпідемії, ЦД 2-го типу та з їх сполученням спостерігається ремоделювання міокарда. Вираженість цих змін залежить від вираженості метаболічних змін, рівня САТ.

2. Встановлено, що концентрація ФНП- α збільшується з прогресуванням компонентів МС у хворих на ГХ.

3. Оцінені чіткі взаємозв'язки між експресією цитокіну ФНП- α у хворих на ГХ з надлишковою масою та вираженістю ремоделювання лівого шлуночка.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять більш поглиблено вивчити патогенез метаболічних порушень у пацієнтів з ГХ, точніше прогнозувати зростання кардіоваскулярного ризику та розробляти своєчасні профілактичні заходи.

Список літератури

1. Горбась І. М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І. М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6 (187). – С. 30–31.
2. Берштейн Л. М. Эндокринная функция жировой ткани / Л. М. Берштейн // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2008. – Vol. 3. – Р. 430–435.

УДК 616.12:001.5

О.Д. Кучеренко*Харьковский национальный медицинский университет*

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ IC КЛАССА В КАРДИОЛОГИИ

Изложены современные подходы к использованию антиаритмических препаратов IC класса в кардиологии. Показана важность дифференцированного подхода к их назначению. Изложены оптимальные схемы комбинированной антиаритмической терапии. Описаны преимущества этацизина перед другими антиаритмическими препаратами.

Ключевые слова: аритмии, антиаритмические препараты, этацизин.

Нарушения сердечного ритма – важнейшая медицинская, социальная и экономическая проблема [1, 2]. Аритмии могут быть причиной внезапной смерти, и, кроме того, они, как правило, утяжеляют течение основного заболевания [3, 4]. Нарушения ритма сердца требуют дифференцированного подхода к лечению в каждом конкретном случае [3]. В настоящее время установлено, что причинами развития различных тахиаритмий являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, кардиомиопатии, метаболические и эндокринные нарушения, болезни ионных каналов и некоторые другие [1, 5].

Согласно современным представлениям, нарушения сердечного ритма по типу тахиаритмий обусловлены такими механизмами: аномальным автоматизмом, обратным входом возбуждения – re-entry, триггерной активностью [1, 6].

Обычно сердечные тахиаритмии, независимо от механизма, опосредованы местными или генерализованными изменениями сердечного потенциала действия [1, 6, 7]. Антиаритмические препараты влияют на сердечный потенциал действия и достаточно выражено на аритмии [1, 6].

Изменение формы сердечного потенциала действия, а значит и антиаритмический эффект связаны в первую очередь с влиянием на каналы, которые контролируют поток ионов через мембраны кардиомиоцитов [6].

Большинство антиаритмических препаратов оказывают незначительное влияние на течение автоматических или триггерных аритмий, и в то же время они высокоэффек-

тивны при re-entry-аритмиях, которые составляют подавляющее большинство нарушений ритма сердца [1, 6]. В настоящее время предложены две основные классификации антиаритмических препаратов: Vaughan-Williams (1971) и Сицилианский гамбит (1990). Согласно классификации Vaughan-Williams, антиаритмические препараты распределяют по классам с учётом их преимущественного влияния на те или иные ионные каналы в мембранах кардиомиоцитов [1, 6].

Препараты I класса оказывают влияние на натриевые каналы, II класса – подавляют эффект симпатической стимуляции на электрофизиологические процессы в сердечной мышце, III класса – блокируют калиевые каналы, IV – блокируют медленные каналы для ионов кальция, воздействуя преимущественно на синусовый узел и AV-соединение. Препараты I класса подразделяют на три группы: IA – хинидин, новокаинамид, дизопирамид; IB – лидокаин, мексилетин, фенитоин; IC – флекаинид, пропафенон, этацизин, этmozин. Препараты последней группы, на которой мы остановимся более подробно, вызывают заметное замедление скорости проведения возбуждения и крайне незначительно удлиняют рефрактерные периоды. Они минимально удлиняют потенциал действия и вызывают укорочение потенциала действия [1, 8].

В целом классификация Vaughan-Williams имеет определённые недостатки, так как известно, что антиаритмики нередко оказывают смешанное воздействие на кардиомиоциты, блокируя в разной степени и натриевые и калиевые каналы [6]. Тем не

© О.Д. Кучеренко, 2011

менее указанная классификация позволяет сделать важные в клиническом отношении обобщения, касающиеся эффективности препаратов при разных видах аритмий, побочном действии, риске проаритмии.

Сицилианский гамбит – более современная классификация, в которой описаны все основные свойства современных антиаритмических средств, достаточно подробно и точно описаны каждый антиаритмический препарат, особенности влияния на те или иные ионные каналы, рецепторы, насосы, проводящую систему сердца, функцию левого желудочка, ЭКГ. Однако ввиду сложности её использование для неспециалистов оказывается затруднительным, и по этой причине классификация Vaughan-Williams остаётся более приемлемой для применения в современной клинической практике [6].

Препараты IC класса являются высокоэффективными для лечения как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений сердечного ритма [1, 6, 7]. При этом они оказывают незначительные побочные эффекты и в целом удовлетворительно переносятся больными. Что касается электрофизиологических механизмов действия, то препараты оказывают выраженное влияние на быстрые натриевые каналы и существенно замедляют скорость проведения даже при нормальной частоте сердечных сокращений (ЧСС). Они незначительно влияют на процессы реполяризации. Согласно современным данным, эта группа антиаритмических средств оказывает сходное влияние как на предсердный, так и на желудочковый миокард [3, 6]. Именно по этой причине препараты IC класса оказались очень эффективными при лечении как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений сердечного ритма.

Основные препараты IC класса, которые сейчас используются, – это флекаинид, пропафенон, этmozин и этацизин. Флекаинид при приёме внутрь быстро всасывается, и его максимальный уровень в плазме крови наблюдается через 2–4 часа. Он выпускается в таблетках по 50, 100 и 150 мг. Начальная доза препарата – 100 мг 2 раза в день, дозу препарата увеличивают на 50 мг в сроки от 3 до 5 дней. Максимальная доза – 200 мг 2 раза в день. Флекаинид существенно замедляет скорость проведения и оказывает зависящее от дозы влияние на ЭКГ. Он вызывает удлинение P-Q, уширение QRS и в то же время мало влияет на интервал Q-T. Он блокирует проведение во всех отделах сердца

и обладает выраженным отрицательным инотропным эффектом. Его нельзя назначать при низкой фракции выброса и больным с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности. Препарат эффективен для купирования и профилактики фибрилляции предсердий, его можно использовать при синдроме WPW. Он подавляет желудочковую экстрасистолию и неустойчивую желудочковую тахикардию, но его не следует назначать больным при наличии структурных изменений в сердечной мышце [3, 9]. Среди побочных эффектов флекаинида следует отметить выраженный проаритмический эффект, чаще всего проявляющийся при наличии миокардиальной ишемии, то есть у больных ИБС. Флекаинид нередко имеет тенденцию трансформировать приступ стенокардии в эпизод аритмической внезапной смерти [6, 9]. Препарат может вызывать желудочно-кишечные расстройства и достаточно часто нарушения зрения [6, 10]. В Украине он малодоступен. Позиции флекаинида как безопасного препарата существенно снизились после публикации исследования CAST I (Cardiac Arrhythmic Suppression Trial) [6, 9]. В этом исследовании 1727 пациентов с недавно перенесённым инфарктом миокарда и бессимптомной или малосимптомной желудочковой аритмией (≥ 6 ЖЭ/ч) получали флекаинид, энкаинид или морицизин, а другая группа (контрольная) – плацебо. Исследование было прекращено досрочно, так как аритмическая смерть и нефатальные эпизоды клинической смерти чаще наблюдались в группах больных, которых лечили флекаинидом и энкаинидом в отличие от получавших плацебо (4,5 и 1,2 % соответственно). Метаанализ 138 исследований антиаритмической профилактической терапии у больных после инфаркта миокарда: 660 летальных исходов из 11712 больных, получавших антиаритмики IC класса, по сравнению с 571 смертью из 11517 больных из контрольной группы.

Пропафенон, ещё один антиаритмик IC класса, используется для лечения как предсердных, так и желудочковых аритмий [3, 6]. Он по своему действию сходен с флекаинидом. Пропафенон назначают в таблетках по 150–300 мг 3 раза в день. Препарат вызывает выраженную блокаду натриевых каналов и оказывает умеренное β - и Ca^{2+} -блокирующее действие [6, 9]. Он обладает умеренным отрицательным инотропным действием, уменьшает прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку [3, 6, 9], оказывает про-

аритмическое действие у больных с органическими изменениями в миокарде [6, 8].

Этмозин является производным фенотиазина, за рубежом известен как морицизин. Он назначается внутрь по 200 мг 3 раза в день. Влияние препарата на скорость проведения возбуждения менее выражена, чем у флекаинида. Он уменьшает продолжительность потенциала действия, обладает умеренным проаритмическим действием, оказывает слабый отрицательный инотропный эффект. Препарат эффективен для лечения как предсердных, так и желудочковых аритмий. В исследовании CAST I выявлена тенденция к повышению смертности у больных, принимавших морицизин, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Исследования прекратили до того, как тенденция достигла статистической достоверности [6, 9]. Переносимость препарата удовлетворительная. Чаще всего наблюдаются головокружение, тошнота, головная боль. Проаритмия регистрируется реже, чем при назначении флекаинида и пропафенона [10].

Этацизин по своей структуре – диэтиламинный аналог этмозина. По сравнению с этмозином он эффективнее подавляет как суправентрикулярные, так и желудочковые эктопии [8, 11]. Этацизин, являясь производным фенотиазина, умеренно угнетает кору головного мозга, таламус, гипоталамус, лимбические системы, ствол мозга, ретикулярную формацию [9]. Неудивительно, что у больных с вегетососудистой дистонией приём этацизина значительно уменьшает выраженность кардиалгий, вегетативную лабильность, астеновегетативный синдром [9]. Предполагается, что препарат оказывает непосредственное расслабляющее действие на артериальную стенку [7, 12]. Это связано в первую очередь с его способностью угнетать действовать на поток ионов кальция. Опосредованное расслабляющее действие на мышечные элементы артериальной стенки препарат оказывает через α -адренорецепторы [6, 13]. Что касается электрофизиологических механизмов действия, то этацизин обеспечивает длительную блокаду натриевых каналов как с внутренней, так и с наружной стороны мембраны клеток миокарда [9]. Таким путём он уменьшает скорость нарастания фронта потенциала действия. Однако этацизин проявляет значительно меньшее сродство к натриевым каналам, чем другие антиаритмические препараты, относящиеся к IC клас-

су. Его влияние на скорость проведения возбуждения менее выражена, чем, например, у пропафенона или флекаинида [12, 14]. Способность препарата укорачивать потенциал действия, а значит и уменьшать (подобно препаратам IB класса) длительность рефрактерных периодов показывает, что этацизин – нетипичный представитель IC класса [14, 15]. Кроме того, он угнетающе действует на медленные кальциевые каналы и обладает умеренным ваготропическим действием [9, 14]. На этом фоне замедляется проведение возбуждения и активно подавляются эктопические очаги автоматизма как в миокарде предсердий, так и желудочков [12, 13]. Именно эти механизмы позволяют этацизину оказывать выраженное антиаритмическое действие [13]. При приёме препарата внутрь максимальная его концентрация в плазме крови достигается через 2,5–3 часа. Период полувыведения – 150 мин. Этацизин связывается с белками крови на 90 %. После приёма разовой дозы продолжительность действия препарата составляет 6–9 часов [14]. Этацизин незначительно влияет на синусовый ритм, замедляет синоатриальную, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость, то есть вызывает на ЭКГ удлинение P-Q, уширение комплекса QRS, умеренное удлинение Q-T [3, 9].

Этацизин оказывает весьма слабый отрицательный инотропный эффект [12, 13] и, кроме того, обладает M-холинолитическим и коронарорасширяющим действием [14]. При отсутствии выраженных структурных изменений в сердечной мышце препарат не приводит к появлению клинически значимых признаков недостаточности кровообращения [3, 12]. Препарат мало влияет на ЧСС и АД [1, 14]. По своей антиаритмической активности на большинстве моделей аритмий он превосходил этмозин в 2 раза по силе действия и в 5 раз по продолжительности [13]. Этацизин, как и другие препараты IC класса, обычно назначается при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной и непароксизмальной наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий, пароксизмальной и непароксизмальной желудочковой тахикардии (с целью профилактики) [3, 7, 9].

В целом наджелудочковая экстрасистолия, как известно, может носить доброкачественный характер и не требовать лечения. Существуют три наиболее важных показания для лечения:

- наджелудочковая экстрасистолия, которая субъективно плохо переносится;
- наджелудочковая экстрасистолия у больных с приобретёнными пороками и другими органическими заболеваниями сердца;
- наджелудочковая экстрасистолия при тиреотоксикозе, воспалительных процессах в миокарде и т. п. [3].

Препараты IC класса противопоказаны больным при недавно перенесённом инфаркте миокарда и при выраженных структурных изменениях в миокарде, обусловленных другими причинами [6]. Этацизин с учётом показаний и противопоказаний назначается больным с наджелудочковой экстрасистолией в дозе 50 мг 2–3 раза в сутки [3, 9]. При пароксизмальной наджелудочковой тахикардии также возможно применение этацизина. Он особенно подходит для проведения поддерживающей антиаритмической терапии у больных этого профиля и назначается в дозе 100–150 мг в сутки [1]. Препарат может использоваться для лечения экстрасистолии у пожилых больных, у беременных женщин [15, 16].

Для купирования пароксизма фибрилляции предсердий этацизин назначается перорально в дозе 50–100 мг (при ширине комплекса QRS менее 120 мс) [3, 9]. При отсутствии эффекта и уширении комплекса QRS не более 25 % через каждые 6 часов назначают повторный приём препарата по 50 мг [3]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что при однократном приёме 50–100 мг этацизина купирование пароксизма фибрилляции предсердий происходит через 40 мин – 5,5 ч. Следует отметить, что проаритмия при приёме этацизина не носит жизнеугрожающего характера в отличие от препаратов III класса [7, 12, 13].

Профилактическое использование препарата обеспечивает клинический эффект при фибрилляции предсердий в 50–68 % случаев [3, 9]. Среди больных, которым ранее назначались без достаточного эффекта от трёх до шести антиаритмических препаратов, эффективность этацизина составила 49 % [7, 9]. Если назначение препарата в дозе 150–200 мг в сутки переносится плохо, то обычно рекомендуют вернуться к прежней дозе [3, 9]. Если антиаритмический эффект неполный, можно дополнительно назначить dl-сotalол по 40 мг 1–2 раза в день [3]. В этом случае требуется тщательный контроль за ЧСС, длительностью PQ, Q-T и шириной комплекса QRS [9]. Отрицательный инотропный эффект препарата ча-

ще всего проявляется у лиц с исходным гипокинетическим типом кровообращения [8, 17]. Существует мнение, что для уменьшения кардиодепрессивного действия этацизина можно дополнительно назначить дигоксин 0,25–0,50 мг/сут или глютаминовую кислоту 4–6 г/сут [9].

При желудочковой экстрасистолии этацизин эффективен в дозе 100–200 мг/сут. Лечение начинают с половинной дозы и оценивают его переносимость. С препаратами III класса этацизин не сочетают в связи со значительным увеличением аритмогенного потенциала такой комбинации. В случае необходимости этацизин в уменьшённой дозе комбинируют с β -блокаторами (под контролем ЧСС). Такая комбинация обычно используется при наличии у больного гипертрофии миокарда левого желудочка [3].

Этацизин может использоваться для купирования и профилактики пароксизмальной желудочковой тахикардии, за исключением тахикардии типа «пируэт» [3, 9]. Однако в соответствии с нынешними рекомендациями антиаритмические препараты группы IC не являются основными при лечении больных данного профиля [8]. Для купирования тахикардии типа «пируэт» назначение препаратов IA (новокаинамид, хинидин, дизопирамид), IC (флекаинид, пропафенон, этмозин, этацизин) классов, так же как и препаратов III класса (амиодарон, ибутилид, дофетилид), противопоказано, так как они удлиняют интервал Q-T, что играет важную роль в развитии именно данной формы нарушения ритма [6].

Следует учитывать противопоказания к назначению этацизина у больных с аритмиями. Основными из них являются выраженная синусовая брадикардия, AV-блокады II–III степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда. Обычно переносимость препарата удовлетворительная. Как и другие антиаритмики IC класса, этацизин может оказывать проаритмическое действие, особенно у больных с органическими заболеваниями сердца, при острой ишемии миокарда [8, 11]. Внекардиальные побочные эффекты, такие как головная боль, диплопия и т. п., быстро исчезают при отмене препарата [1, 9]. Вероятность развития побочных эффектов и осложнений при назначении этацизина, как и других антиаритмических препара-

тов, можно снизить, если пользоваться следующими правилами:

- при проведении антиаритмической терапии строго учитывать показания, противопоказания и возможные побочные эффекты, характерные для того или иного препарата;

- начинать терапию с малых доз, стараясь подобрать минимальную эффективную дозу антиаритмика;

- при наличии возможностей избегать длительного непрерывного применения антиаритмического средства [8].

У этацизина есть ряд важных особенностей, делающих его весьма ценным при лечении нарушений сердечного ритма. Этацизин эффективен при лечении наджелудочковых тахикардий у больных с синдромом WPW, при парасистолии [3, 9]. Он практически не влияет на показатели углеводного обмена, функцию щитовидной железы, не оказывает бронхообструктивного действия. Поэтому при наличии соответствующих показаний он может эффективно использоваться у больных сахарным диабетом, при дислипидемиях, хроническом бронхите, заболеваниях щитовидной железы [9, 11]. Этацизин можно использовать у беременных женщин и в период кормления грудью с учётом соотношения с пользой и риском для матери и плода [16]. Препарат следует применять с большой осторожностью у больных глаукомой при наличии аденомы предстательной железы [7, 8].

Эффективность использования антиаритмических препаратов можно существенно повысить, если назначать их в сочетании [3]. Удачной является комбинация этацизина и β -блокаторов [3]. При этом усиливается антиаритмическое действие при нарушениях ритма сердца, которое провоцируется физической нагрузкой, стрессовыми ситуациями. Риск развития аритмогенного действия этацизина при такой комбинации существенно снижается [3, 9]. Среди других возможных сочетаний можно назвать комбинацию небольших доз этацизина и верапамила, которая может быть эффективной при профилактике частых пароксизмов фибрилляции предсердий [3]. Такая комбинация используется нечасто, так как верапамил (и дилтиазем), не обладая антифибрилляторным действием, не снижает частоту проаритмии, вызванную препаратами IC класса [3, 7].

Наибольшим антиаритмическим эффектом обладают комбинации препаратов I и

III класса, но при этом требуется большая осторожность и тщательный контроль за лечением [3, 7]. Ряд аритмологов подчеркивают, что назначение комбинаций IC (A) + III класс возможно лишь у небольшого числа больных без тяжёлого органического поражения сердечной мышцы [3].

Может использоваться комбинация этацизина 50–75 мг (в 2–3 приёма) и амиодарон 200–300 мг (в 2–3 приёма). При этом рекомендуется тщательный контроль за данными ЭКГ, продолжительностью P-Q, Q-T, QRS [1, 3]. Сочетанное применение этацизина и других препаратов IC класса не является рациональным [3, 7]. Комбинированное применение этацизина с антиаритмическими препаратами IA и IB класса возможно, но в настоящее время используется редко [7].

Наиболее важные принципы лечения современными антиаритмическими препаратами – избегать их назначения, если это возможно; агрессивность терапии определяется целью лечения; следует предпринимать меры, направленные на снижение риска, связанного с назначениями антиаритмиков [6].

Таким образом, антиаритмические препараты IC класса, в частности этацизин, имеют важное значение для лечения нарушений сердечного ритма. Препарат обеспечивает выраженное антиаритмическое действие при суправентрикулярных и желудочковых экстрасистолиях, пароксизмальных тахикардиях, фибрилляции предсердий [18–20]. При минимальных структурных изменениях в сердечной мышце этот препарат является одним из наиболее эффективных. Он удовлетворительно переносится больными, снижает риск развития побочного действия при проведении антиаритмического лечения. Перспективным представляется комбинированное назначение этацизина с антиаритмическими препаратами, относящимися к другим классам.

С нашей точки зрения, достоинства этацизина наиболее удачно отражены в работе [10]: «По интенсивности антиаритмического действия этацизин в 2–3 раза превосходит этмозин, а его эффективность при желудочковых нарушениях ритма, пароксизмальной мерцательной аритмии, хронической наджелудочковой тахикардии значительно выше, чем у этмозина, дизопирамида, новокаинамида, хинидина, пропафенона. То есть он является эффективным средством для лечения аритмий, рефрактерных к предыдущей терапии. Однако он оказывает более жёсткий эффект».

Список литературы

1. Кушаковский М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский – СПб.: Гиппократ, 2004. – 544 с.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – Executive summary // *Europ. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2099 – 2140.
3. Недоступ А. В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике / А. В. Недоступ, О. В. Благова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 288 с.
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Europace.* – 2006. – Vol. 8. – P. 651 – 745.
5. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревитшвили, И. В. Антонченко, А. В. Ардашев [и др.]. – М.: Новая редакция, 2009. – 304 с.
6. Фогорос Р. Н. Антиаритмические средства / Р. Н. Фогорос; пер. с англ. Э. Звартау. – СПб.: БИНОМ, 2002. – 190 с.
7. Ритмы сердца / [Л. Т. Малая, И. К. Латогуз, И. Ю. Микляев, А. Д. Визир]. – Харьков: Основа, 1993. – 510 с.
8. Доцицин В. Л. Этагизин в лечении аритмий сердца / В. Л. Доцицин // *Современные подходы к терапии внутренних болезней: сб. статей.* – К., 2009. – С. 221–230.
9. Мерцательная аритмия / А. М. Подлесов, С. А. Бойцов, Д. Ф. Егоров [и др.]; под ред. С. А. Бойцова. – СПб.: ЭЛБИ СПб, 2001. – 335 с.
10. Клінічна фармакологія. Т. 1 / під ред. І. К. Латогуза. – К.: Здоров'я, 2005. – 457 с.
11. Сычѳв О. С. Эффективность применения антиаритмического препарата этагизина у больных с нарушениями ритма сердца / О. С. Сычѳв, Ю. В. Зинченко // *Современные подходы к терапии внутренних болезней: сб. статей.* – К., 2009. – С. 217–220.
12. Первые результаты клинического изучения таблетированной формы этагизина (диэтилового аналога этмозина) при желудочковых нарушениях ритма / Л. В. Розенштраух, Х. Х. Шугушев, А. С. Сметнѳв [и др.] // *Кардиология.* – 1985. – Т. 25, № 3. – С. 43–49.
13. Шугушев Х. Х. Первый опыт клинического применения нового отечественного препарата – диэтилового аналога этмозина у больных с различными нарушениями ритма сердца / Х. Х. Шугушев, Л. В. Розенштраух, Н. В. Каверина // *Кардиология.* – 1982. – Т. 22, № 5. – С. 71–75.
14. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата при приеме внутрь / В. Г. Кулес, Х. Х. Шугушев, Е. Т. Гнеушев [и др.] // *Советская медицина.* – 1989. – Т. 29, № 4. – С. 81–82.
15. Коркушко О. В. Антиаритмические препараты в терапии экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. Ю. Лишневская // *Журн. практ. лѳкаря.* – 2001. – № 1. – С. 12–19.
16. Эффективность и безопасность этагизина в лечении желудочковых аритмий у беременных / О. Н. Крючкова, В. Н. Романец, В. Н. Николаев [и др.] // *Крымск. терапев. журн.* – 2007. – № 1. – С. 88–89.
17. Гуревич Н. А. Лекарственная терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / М. А. Гуревич // *Доктор. Ру.* – 2009. – № 3. – С. 30–34.
18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / А. Л. Сыркин, В. А. Сулимов, И. Г. Фомина [и др.] // *Нац. клин. рекомендации.* – М., 2008. – С. 475–508.
19. Лозинский Л. Г. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этагизинѳм / Л. Г. Лозинский, И. П. Замотаев, Р. Э. Керимова // *Кардиология.* – 1989. – Т. 29, № 7. – С. 37–39.
20. Трѳшкур Т. В. Дифференцированный подход к лечению желудочковых аритмий / Т. В. Трѳшкур // *Доктор. Ру.* – 2008. – № 3. – С. 14–19.

О.Д. Кучеренко

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ІС КЛАСУ В КАРДІОЛОГІЇ

Викладені сучасні підходи до використання антиаритмічних препаратів ІС класу в кардіології. Показана важливість диференційованого підходу до їхнього призначення. Викладено оптимальні схеми комбінованої антиаритмічної терапії. Описано переваги етагизину перед іншими антиаритмічними препаратами.

Ключові слова: аритмії, антиаритмічні препарати, етагизин.

О.Д. Kucherenko

PECULIARITIES OF USING OF CLASS IC ANTIARRHYTHMICS IN CARDIOLOGY

In this article the modern of the antiarrhythmics drugs of the class IC were described. It was shown the importance of the differential treatment of the patients with arrhythmia. It was described of the advantage ethacizine before the other antiarrhythmics.

Key words: arrhythmia, antiarrhythmics, ethacizine.

Поступила 01.07.10

УДК 616.12-008.331-085-035-053.88/.89:616.1/.4

**К.В. Вовк, И.В. Летик*, Е.Я. Николенко, О.В. Сокруто,
О.А. Власенко, В.Н. Савченко**

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Харьковский национальный медицинский университет*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Переход человека в категорию лиц пожилого возраста сопровождается ростом проблем со здоровьем, среди которых не последнее место занимает артериальная гипертензия. Много исследований свидетельствуют о том, что эффективность антигипертензивной терапии повышается при одновременном использовании комбинаций препаратов разных классов. Если после приёма одного антигипертензивного препарата невозможно достичь целевого уровня артериального давления, необходимо решить вопрос о добавлении в схему лечения ещё одного препарата другого класса в оптимальной дозе.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, пациенты пожилого возраста, комбинация препаратов.

Согласно статистическим данным, в Украине доля пожилых людей составляет более 20 % населения страны (2009). Переход человека в категорию лиц пожилого возраста сопровождается ростом проблем со здоровьем, среди которых не последнее место занимает артериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Распространённость АГ среди пожилых, по данным National Health and Nutrition Examination Survey III, составляет 60 % [1].

АГ у пожилых людей характеризуется рядом особенностей, влияющих на её течение, диагностику, выбор терапии. К таким особенностям относятся нарушение эластичности сосудистой стенки (повышенная артериальная жёсткость), наличие эндотелиальной дисфункции, повышенная чувствительность к натрию, большая частота изолированной систолической гипертензии (ИСГ), а также склонность к постуральной гипотензии и возникновению «гипертензии белого халата» [2].

Среди лиц пожилого возраста ИСГ встречается чаще, чем систолодиастолическая гипертензия (СДГ). ИСГ составляет 65–80 % всех зарегистрированных случаев АГ у пожилых пациентов. По данным исследо-

вания SHEP, распространённость ИСГ составляет 8 % у лиц в возрасте 60–69 лет, 11 % в возрасте 70–79 лет и 22 % у лиц 80 лет и старше [3]. ИСГ чаще возникает у людей с ранее нормальным артериальным давлением (АД), чем у лиц с уже существующей СДГ [4].

ИСГ характеризуется повышением систолического АД (САД) более 140 мм рт. ст., наличием нормального или пониженного диастолического АД (ДАД) ниже 90 мм рт. ст. и, следовательно, высоким пульсовым АД. Высокое пульсовое АД является самым точным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов старше 60 лет. Причём риск значительно возрастает при превышении пульсового АД более 65 мм рт. ст. [4].

В основе развития ИСГ лежат следующие факторы, характерные для лиц пожилого возраста: повышение восприимчивости объёма крови к уровню поступления соли, нарушение образования оксида азота (NO), снижение эластичности сосудов. Систолический компонент АД подвержен влиянию этих факторов в большей степени, чем диастолический [5].

В развитии повышенной жёсткости артериальной стенки, согласно современ-

© К.В. Вовк, И.В. Летик, Е.Я. Николенко и др., 2011

ным представлениям, задействованы два механизма. Первый – снижение количества эластичных волокон в медиальном слое сосудистой стенки с одновременным увеличением содержания в ней коллагеновых волокон [6]. Помимо накопления коллагена в сосудистой стенке, увеличивается содержание гликозаминогликанов и кальция, что в сочетании с атеросклеротическим процессом ещё более усиливает «жесткость» сосудов артериального русла. Второй механизм – эндотелиальная дисфункция [7], возникающая в первую очередь в результате воздействия на сосудистую стенку свободных радикалов. Накопление свободных радикалов происходит благодаря наличию кардиоваскулярных факторов риска, связанных с возрастом, в том числе атеросклероза, сахарного диабета (СД), почечной недостаточности и собственно АГ. И хотя оба указанных механизма участвуют в снижении эластичности артериальной стенки, эндотелиальная дисфункция является потенциально более фармакологически корригируемым фактором.

Роль повышенной чувствительности к натрию у пожилых в развитии АГ подтверждается тем фактом, что ограничение натрия в пищевом рационе и применение мочегонных средств у этой категории больных в большей степени помогает контролировать уровень АД, чем в молодом возрасте [8].

Повышение АД приводит к поражению органов-мишеней и развитию ряда осложнений: инсульта, энцефалопатии, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), сердечной и почечной недостаточности.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2007) и Американского национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного АД (2004) целевой уровень АД у пожилых людей с гипертензией, в том числе с ИСГ, позволяющий предупредить поражение органов-мишеней и развитие нежелательных исходов, принят равным 140/90 мм рт. ст. (125/80 мм рт. ст. у больных АГ в сочетании с СД) [9]. Такой уровень подтверждён крупным контролируемым исследованием (ALLHAT) [10]. Наличие систолической АГ или ИСГ у пожилых должно быть подтверждено результатами измерения АД, причём неоднократного. АД должно измеряться в положении сидя (после 5–10-минутного отдыха), в положении лёжа и через 1 и 5 мин в положении стоя (для диагностики ортостатической

гипотензии). О наличии ортостатической гипотензии свидетельствует снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. и ДАД более чем на 10 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Каждому пациенту при подозрении на АГ должно проводиться суточное амбулаторное мониторирование АД, которое позволяет исключить наличие «гипертензии белого халата» как причину повышенного АД, выявленного при однократном офисном измерении, и определить циркадный ритм изменения АД, нарушения которого увеличивают риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [11].

При обследовании пожилых пациентов необходимо исключить псевдогипертензию – следствие повышения ригидности артериальной стенки вследствие её утолщения и кальцификации. Для этого используется проба Ослера (после пережатия манжеткой плечевой артерии проводится пальпация пульса на лучевой артерии) [12].

Следует также оценить существующие заболевания, особенно те, которые повышают кардиоваскулярный риск, – СД, метаболический синдром и ХСН. Необходимо исключить вторичную (почечную или эндокринную) природу АГ. Может потребоваться обследование, направленное на выявление синдрома обструктивного апноэ во сне [13].

Таким образом, исследования, проводимые больным пожилого возраста с АГ, должны включать определение концентрации электролитов, мочевой кислоты, креатинина сыворотки, активности ренина, концентрации альдостерона, липидного спектра крови, микроскопию осадка мочи, УЗИ почек, ЭхоКГ. При этом врач должен помнить, что для достижения целевого уровня АД у пожилого пациента с АГ необходимо назначать два и более препаратов.

Несмотря на доказанную пользу медикаментозного лечения АГ, до настоящего времени нет ответа на вопрос, до какого возраста целесообразно проводить терапию заболевания [14]. Метаанализ исследований, включавших пациентов старше 60 лет с САД > 160 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст., показал, что на фоне активной антигипертензивной терапии отмечалось снижение общей смертности (на 13 %), а также сердечно-сосудистой смертности (на 26 %) и частоты возникновения инсульта (на 30 %). Этот метаанализ в комплексе с Кокрановским соглашением, где суммированы более ранние данные, по-

мог чётко определить пользу от применения антигипертензивных препаратов в терапии пациентов с АГ в возрасте 60–80 лет [15].

Немедикаментозная терапия является обязательным компонентом лечения пожилых больных с АГ, поскольку в случае лёгкой степени АГ такой подход к лечению может привести к нормализации АД без назначения лекарственных препаратов, а при среднетяжёлой и тяжёлой – способствовать уменьшению дозировки и количества лекарственных препаратов, необходимых для достижения целевого АД и снижения кардиоваскулярного риска [16]. Основными направлениями немедикаментозной терапии АГ являются нормализация массы тела и борьба с ожирением, уменьшение потребления поваренной соли и алкоголя, увеличение физической активности, отказ от курения, обогащение рациона продуктами, богатыми калием, кальцием и магнием, уменьшение в рационе доли насыщенных жиров и холестерина [17].

Выбор препарата зависит от анамнеза пациента, терапии, получаемой на момент выявления АГ, наличия противопоказаний. Исследования и метаанализы последних лет позволили несколько продвинуться в изучении этой проблемы. Так метаанализ INDIA-NA, в котором участвовало 1670 пациентов в возрасте 80 лет и старше, показал, что на фоне антигипертензивной терапии высокими дозами диуретиков и β -блокаторов у пациентов снизилась частота сердечно-сосудистых осложнений на 22 %, сердечной недостаточности (СН) на 24 %, инсультов на 34 % [18].

В рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании HYVET (Hypertension in Very Elderly Trial) с участием 3845 пациентов старше 80 лет (средний возраст участников 83,6 года) изучали эффективность двухлетней антигипертензивной терапии диуретиками (индапамид контролируемого высвобождения 1,5 мг/сут) и при необходимости ИАПФ (периндоприл 2–4 мг/сут) [19]. Число неблагоприятных событий было гораздо меньшим в группе антигипертензивной терапии по сравнению с принимавшими плацебо: в группе терапии отмечалось снижение общей смертности на 21 %, частоты фатального инсульта на 39 %, риска сердечно-сосудистой смертности на 23 %, частоты СН и частоты любых сердечно-сосудистых событий на 34 % [20].

Исследование ALLHAT [10] показало, что при АГ диуретики (хлорталидон), при-

нимаемые однократно, по эффективности сопоставимы с АК (амлодипин) и ИАПФ (лизиноприл) и лучше этих препаратов в предупреждении развития СН. Метаанализ 72 исследований также продемонстрировал, что диуретики приводят к более существенному снижению АД. В данном метаанализе сравнивались блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА – кандесартан, ирбесартан, лосартан, валсартан), β -блокатор (атенолол), АК (амлодипин, лерканидипин), ИАПФ (эналаприл, рамиприл) и тиазидные диуретики (гидрохлортиазид и индапамид). Наиболее выраженный эффект в отношении снижения уровня АД показал индапамид: в группе терапии при лечении препаратом уровень САД снижался в среднем на 22 мм рт. ст., тогда как в группе, принимающей гидрохлортиазид, только на 17 мм рт. ст. Индапамид показал более выраженную, чем у БРА и АК, селективность по отношению к снижению уровня САД и пульсового АД без снижения нормального ДАД. Поскольку необоснованное снижение ДАД считается пагубным для пожилых людей, эта избирательность индапамида даёт ему определённые преимущества. В исследовании NATIVE была доказана эффективность индапамида у больных, резистентных к лечению АГ. Добавление индапамида к недостаточно эффективной предшествующей гипотензивной терапии приводило к дополнительному снижению АД в среднем на 34 мм рт. ст. и целевого АД более чем у 90 % больных [21].

Как альтернатива диуретикам в качестве препаратов первой линии могут быть использованы ИАПФ, АК или БРА. При назначении антагонистов кальция в случае выраженной АГ или при сопутствующем лечении препаратами с отрицательным инотропным эффектом предпочтение отдаётся дигидропиридиновому классу препаратов. Недигидропиридиновые АК назначаются при наличии в анамнезе пациента (в том числе в семейном) случаев инсульта.

Наиболее часто применяемым АК в терапии АГ является амлодипин. В последние 10 лет происходит активное изучение S-амлодипина – фармакологически активного изомера амлодипина. Как известно, именно S-амлодипину присущи все фармакодинамические действия, связанные с блокированием кальциевых каналов, и только S-форма амлодипина оказывает сосудорасширяющее действие. Благодаря высокой фармакологической активности S-формы амлодипина

становится возможным уменьшить терапевтическую дозу и, соответственно, системное токсическое воздействие препарата на организм пациента. Одним из наиболее известных исследований S-амлодипина является крупное многоцентровое исследование [22], посвящённое изучению эффективности и безопасности изомера. В это исследование были включены больные с АГ разных возрастных категорий, в том числе пожилые, у которых отмечалось снижение АД на $(15,20 \pm 17,28)$ и $(30,94 \pm 15,97)$ мм рт. ст. При терапии систолической АГ среднее снижение САД составило $(37,76 \pm 19,57)$ мм рт. ст., ДАД – $(17,79 \pm 12,24)$ мм рт. ст.

Таким образом, S-амлодипин расценён как безопасный и эффективный препарат для лечения АГ у пациентов пожилого возраста. Кроме того, применение S-изомера не сопровождается активацией симпатической нервной системы, не влияет на углеводный обмен и обмен холестерина (метаболически нейтрален), не приводит к повышению уровня сывороточного креатинина, поэтому назначение S-амлодипина показано при сочетании АГ с СД, атерогенной дислипидемией, почечной недостаточностью [23].

ИАПФ или БРА назначают при наличии признаков СН или гипертрофии левого желудочка на фоне АГ. Исследование LIFE (2002) показало, что при ИСГ в сочетании с гипертрофией ЛЖ у пациентов в возрасте 55–80 лет применение БРА лосартана в большей степени снижало развитие сердечно-сосудистых осложнений (преимущественно инсульта), чем применение β -блокатора атенолола. Исследование SCOPE показало сокращение частоты возникновения нефатальных инсультов у пациентов с АГ в возрасте 70 лет или старше, получающих антигипертензивную терапию БРА кандесартаном, по сравнению с пациентами, не получавшими кандесартан [24]. При анализе подгруппы пациентов с ИСГ, принимавших участие в этом исследовании, отмечалось значительное (42 %) сокращение частоты инсульта в группе получающих кандесартан.

По результатам исследования ONTARGET/TRANSCEND в октябре 2009 г. FDA (США) одобрила применение телмисартана для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не способны принимать ИАПФ. В исследовании TRANSCEND установлено, что через 5 лет наблюдения телмисартан значительно

лучше (на 37 %) снижал вероятность развития ГМЛЖ, чем плацебо, – полученные результаты подтверждают целесообразность использования АРА не только у больных с АГ и ГМЛЖ для регресса массы миокарда ЛЖ, но и для профилактики ГМЛЖ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [25].

Эффективность антигипертензивного препарата определяется в первую очередь его способностью быстро и значительно снижать АД (желательно до целевого уровня), не вызывая при этом существенных побочных эффектов. Эти свойства в наибольшей степени проявились у ИАПФ – рамиприла. В настоящее время накоплена очень большая база о действии данного препарата у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В открытом исследовании CARE, в которое были включены 11 100 больных с АГ, рамиприл назначали в дозе от 2,5 до 10 мг/сут [26]. Через 8 недель лечения отмечалось достоверное снижение как САД, так и ДАД в среднем на 13 %. Достижение целевого АД ниже 140 и 90 мм рт. ст., или снижение ДАД > 10 мм рт. ст., или снижение САД > 20 мм рт. ст. составило в группе систолической АГ более 85 %, а в группе изолированной систолической АГ более 70 %. Столь существенный кардиопротекторный эффект рамиприла можно объяснить и его способностью вызывать обратное развитие ГМЛЖ.

В исследовании RACE (Ramipril Cardio-protective Evaluation) были включены 193 пациента с АГ и ГМЛЖ [27]. Было продемонстрировано, что рамиприл способствует более значительному регрессу ГМЛЖ по сравнению с атенололом даже при одинаковом антигипертензивном эффекте. Среди всех ИАПФ рамиприл имеет наибольшее количество официальных показаний к применению (АГ, СН, диабетическая и недиабетическая нефропатия, ИБС, высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний).

Одной из последних инноваций в терапии АГ стало внедрение ещё одной группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – прямых ингибиторов ренина (алискирен). Исследование [28] показало хорошую переносимость препарата пожилыми пациентами и отсутствие зависимости от дозы препарата в возникновении нежелательных исходов. В исследовании [29] сравнивали эффективность алискирена и гидрохлортиазида пожилыми и очень пожилыми пациентами, а также эффектив-

ность приёма алискирена пациентами старше 60 лет и более молодыми. Исследования показали, что алискирен хорошо переносится, приводит к более выраженному снижению САД и пульсового АД у пациентов старше 60 лет (в том числе у пациентов старческого возраста) по сравнению с более молодыми пациентами. Анализ восьми рандомизированных клинических испытаний, проведённый Gradman et al. [30], показал, что приём алискирена в дозах 150 и 300 мг приводит к значительному снижению уровня АД у больных АГ независимо от возраста. Исследование AGELESS показало, что эффект от терапии пожилых пациентов с АГ с помощью алискирена выше (через 12 недель приёма препарата) или не уступает (через 36 недель) таковому при лечении рамиприлом [31]. Кроме того, в группе принимавших алискирен отмечалась меньшая частота случаев назначения дополнительных антигипертензивных препаратов по сравнению с группой принимавших рамиприл. Таким образом, алискирен показал хорошую переносимость, значительное органопротективное действие и высокую эффективность у пожилых пациентов, что позволяет ожидать в ближайшее время появления рекомендаций кардиологических сообществ по использованию прямых ингибиторов ренина в терапии АГ у этой категории пациентов.

Многие исследования свидетельствуют о том, что эффективность антигипертензивной терапии повышается при одновременном использовании комбинаций препаратов различных классов. Если приём одного антигипертензивного препарата не позволяет достичь целевого уровня АД, должен быть решён вопрос о добавлении в схему лечения препарата другого класса. Типичная антигипертензивная терапия у пожилых людей с АГ должна включать диуретик, ИАПФ или БРА и АК. Эти препараты оказывают вазодилатирующее действие, увеличивают эластичность стенки артерий, снижают скорость распространения пульсовой волны и уменьшают амплитуду возвратной пульсовой волны, а диуретики, кроме того, снижают объём циркулирующей крови и сердечный выброс. Сочетание этих эффектов способствует достижению целевого уровня АД.

Нежелательными комбинациями препаратов для больных пожилого возраста явля-

ются β -блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция (повышается риск брадиаритмии), ИАПФ и калийсберегающие диуретики (повышается риск гиперкалиемии и почечной недостаточности), β -адреноблокатор и дигидропиридиновые АК (повышается риск ортостатической гипотонии). Если целевое АД не достигнуто с помощью трёх препаратов, необходимо пересмотреть ситуацию, провести дообследование, поскольку при первичном обследовании мог быть упущен важный фактор, который необходимо учитывать в терапии данного пациента [32].

О медикаментозной устойчивости, часто встречающейся при ИСГ, можно говорить в тех случаях, когда приём трёх антигипертензивных препаратов не помогает нормализовать САД, несмотря на хорошую переносимость терапии. Перед тем как констатировать лекарственную устойчивость, необходимо уточнить, адекватна ли терапия имеющейся патологии и не принимает ли пациент других препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на эффективность антигипертензивной терапии [33]. Такими препаратами могут быть нестероидные противовоспалительные препараты, стероидные гормоны, иммунодепрессанты (например, циклоспорин). Другими факторами, способствующими снижению эффективности антигипертензивной терапии, могут быть курение, ожирение, злоупотребление алкоголем, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, синдром ночного апноэ, наличие заболеваний, сопровождающихся длительным, плохо купирующимся болевым синдромом [34, 35].

Таким образом, в настоящее время целесообразность лечения АГ у пожилых больных не вызывает сомнений, поскольку только данная тактика ведения больных с АГ приводит к достоверному снижению сердечно-сосудистой смертности. Дальнейшие клинические испытания и исследования должны помочь окончательно определиться с тактикой ведения пациентов старческого возраста с АГ, правильным выбором в лечении резистентной АГ, а также будут способствовать внедрению в ежедневную практику новых, эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов.

Список литературы

1. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 111 / S. S. Franklin, M. J. Jacobs, N. D. Wong, G. J. L'Italien // Hypertension. – 2001. – V. 37. – P. 869–874.

2. *Gordon S. Stokes*. Management of hypertension in the elderly patient / Gordon S. Stokes // *Clinical Interventions in Aging*. – 2009. – V. 9. – P. 379–390.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. – 2001. – V. 265. – P. 3255–3264.
4. *Myers M. G.* Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. / M. G. Myers, M. Valdivieso, A. Kiss // *J. Hypertens.* – 2009. – V. 27. – P. 280–286.
5. Time spent moving is related to systolic blood pressure among older women / P. Brennan, L. S. Pescatello, R. W. Bohannon [et al.] // *Prev Cardiol.* – 2005. – V. 8. – P. 160–164.
6. *Staessen J. A.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J. A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // *Lancet*. – 1997. – V. 350. – P. 757–764.
7. *Hyman D. J.* Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine / D. J. Hyman, V. N. Pavlik // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – V. 160. – P. 2281–2286.
8. Long-term risk of sustained hypertension in white coat or masked hypertension / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – V. 54. – P. 226–232.
9. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Force, G. Mancia, G. De Backer [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2007. – V. 28(12). – P. 1462–1536.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – V. 288. – P. 2981–2997.
11. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension / S. S. Franklin, J. R. Pio, N. D. Wong [et al.] // *The Framingham Heart Study. Circulation*. – 2005. – V. 111. – P. 1121–1127.
12. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension / K. E. Ferrier, F. K. Waddell, C. D. Gatzka [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – V. 38. – P. 222–226.
13. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled / P. Bramlage, D. Pittrow, H. U. Wittchen [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – V. 17(10). – P. 904–910.
14. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials / F. Gueyffer, C. Bulpitt, J. P. Boissel [et al.] // *Lancet*. – 1999. – V. 353. – P. 793–796.
15. Independent impact of obesity and fat distribution in hypertension prevalence and control in the elderly / J. Redon, I. Cea-Calvo, B. Mareno [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – V. 26. – P. 1757–1764.
16. *He F. J.* Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension / F. J. He, N. D. Markandu, G. A. MacGregor // *Hypertension*. – 2005. – V. 46. – P. 66–70.
17. *Bagrov A. Y.* The dietary sodium-blood pressure plot «stiffens» / A. Y. Bagrov, E. G. Lakatta // *Hypertension*. – 2004. – V. 44. – P. 22–24.
18. *Lindholm L. H.* Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L. H. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // *Lancet*. – 2005. – V. 366. – P. 1545–1553.
19. For the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 359. – P. 971–974.
20. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CEL-LENT Study / G. London, R. Schmieder, C. Calvo, R. Asmar // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – V. 19. – P. 113–121.
21. *Akram J.* Antihypertensive efficacy of indapamide sr in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study / J. Akram // *J. Hypertens.* – 2006. – V. 24. – P. 1267–1275.
22. Stereoselective pharmacokinetics of Amlodipine in elderly hypertensive patients / M. Ohmori, M. Arakawa, K. Harada [et al.] // *Am. J. Therapeutics*. – 2003. – V. 10. – P. 29–31.
23. A Meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure / J. P. Baguet, S. Robitail, L. Boyer [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2005. – V. 5. – P. 131–140.
24. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – V. 21. – P. 875–886.
25. The TRANSCEND investigators. Effect of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2008. – V. 372. – P. 1174–1183.

26. Kaplan N. The CARE Study: A postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients / N. Kaplan // Clin. Ther. – 1996. – V. 18 (4). – P. 658–670.
27. The RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) // J. Hypertens. – 2005. – V. 13. – P. 1325–1334.
28. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension / P. Verdecchia, C. Calvo, V. Mockel [et al.] // Blood Pressure. – 2007. – V. 16 (6). – P. 381–391.
29. Long-Term aliskiren-based therapy effectively lowers systolic blood pressure and pulse pressure in elderly and very elderly patients with hypertension. Hypertension 2008: 22nd Scientific Meeting of International Society of Hypertension and 18th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, 14–19 June 2008 / R. E. Schmieder, T. Philippe, J. Guerediaga [et al.] // Hypertension. – 2008. – 25 p.
30. Aliskiren provides highly effective blood pressure reduction independent of age in patients with hypertension. American Society of Hypertension Annual Scientific Meeting and Exposition, May 14–17 2000. / A. H. Gradman, M. Weir, V. Arora, D. Keefe // J. Clin. Hypertens. – 2008. – V. 10. – P. 1289–1311.
31. Duprez D. A. The AGELESS Study: the effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients 65 years of age with systolic hypertension / D. A. Duprez, P. Davis, J. Botha // Circulation. – 2008. – V. 118. – P. 886–887.
32. Determinants of elevated blood pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship / G. F. Mitchell, Y. Lacourciere, J. P. Oellet [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 108. – P. 1592–1598.
33. O'Rourke. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension / O'Rourke, W. W. Nichols // Hypertension. – 2005. – V. 45 (part 2). – P. 652–658.
34. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients / J. Blacher, J. A. Staessen, X. Girerd [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – V. 160. – P. 1085–1089.
35. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension / I. S. McKenzie, C. M. McEniery, Z. Dhakam [et al.] // Hypertension. – 2009. – V. 54. – P. 409–413.

К.В. Вовк, І.В. Летік, Є.Я. Ніколенко, О.В. Сокруто, О.О. Власенко, В.М. Савченко
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОХИЛОМУ ВІСІ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Перехід людини в категорію осіб похилого віку супроводжується зростанням проблем зі здоров'ям, серед яких не останнє місце займає артеріальна гіпертензія. Багато досліджень свідчать про те, що ефективність антигіпертензивної терапії підвищується при одночасному використанні комбінацій препаратів різних класів. Якщо після прийому одного антигіпертензивного препарату неможливо досягти цільового рівня артеріального тиску, повинно бути вирішено питання про додавання у схему лікування ще одного препарату іншого класу в оптимальній дозі.

Ключові слова: антигіпертензивна терапія, пацієнти похилого віку, комбінація препаратів.

K.V. Vovk, I.V. Letik, E.Ya. Nikolenko, O.V. Sokruto, O.A. Vlasenko, V.N. Savchenko
MODERN APPROACHES FOR TREATMENT ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN FAMILY MEDICINE

When one is getting old amount of problems with health is increasing correspondingly. Arterial hypertension is among those health problems and one of the main factors of risk of development cardiovascular complications and death. Many studies ascertain a higher efficiency of combination therapy, which refers to the simultaneous administration of two or more antihypertensive medications of different types. Combination therapy should be prescribed when a single medication is not adequate to treat the medical condition, i.e. when monotherapy doesn't ensure achieving the aim of treatment – reduce blood pressure to the target index.

Key words: antihypertensive therapy, patients of the old age, combination therapy.

Поступила 26.11.10

УДК 616.12-008.331-092:612.393.13

*Л.М. Цьома**ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

ЗМІНИ РІВНІВ АДІПОНЕКТИНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ЯКА ПЕРЕБІГАЄ В ПОЄДНАННІ З ПОРУШЕННЯМ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ

Обстежено 58 хворих на ГХ 1-го–2-го ступеня в поєднанні з ПТГ і 12 практично здорових осіб. Встановлено, що у хворих на ГХ з ПТГ як чоловіків, так і жінок виявляється достовірне зниження рівня адипонектину в сироватці крові в порівнянні з практично здоровими особами. У хворих на ГХ, асоційовану з ПТГ, зникають гендерні відмінності рівнів адипонектину в сироватці крові, тоді як у практично здорових осіб рівні адипонектину в сироватці крові у жінок достовірно перевищують такі у чоловіків. Розвиток у хворих на ГХ з ПТГ серцево-судинних уражень у вигляді ІХС та її поєднання з СН супроводжується достовірним зниженням рівнів адипонектину в сироватці крові як у чоловіків, так і у жінок у порівнянні з такими у хворих на ГХ з ПТГ без ІХС та СН.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, адипонектин, метаболічний синдром.

Однією з актуальних проблем на межі ендокринології та кардіології є вивчення ендокринної ролі жирової тканини і її значення в патогенезі серцево-судинних захворювань [1–12]. Біла жирова тканина синтезує більше 50 біологічно активних речовин – адипокінів, які впливають на обмін глюкози та ліпідів, розвиток ангіопатії та нейропатії при цукровому діабеті (ЦД), відіграють важливу роль в прогресуванні інсулінорезистентності (ІР), артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) [2, 13–15]. Завдяки поглибленому вивченню адипокінів відкривається можливість встановлення нових механізмів розвитку абдомінального ожиріння (АО), метаболічного синдрому (МС), ЦД 2-го типу, а також уражень судин і серця.

Серед значної кількості адипокінів різко виділяється біологічно активна речовина – адипонектин, який синтезується клітинами жирової тканини. Адипонектин, на відміну від ряду інших адипокінів, є специфічним продуктом клітин жирової тканини. Він синтезується в дуже великій кількості, яка в десятки разів перевищує кількість інших адипокінів [1, 15, 16]. З чим пов'язана необхідність в такій великій продукції цього адипокіну, на теперішній час остаточно невідомо. Можливо, це пов'язане з властивос-

тями адипонектину. Так, встановлено, що адипонектин має багато позитивних з фізіологічної точки зору властивостей: він поліпшує чутливість тканин до інсуліну, сприяє нормалізації обміну ліпідів і знижує гіперліпідемію, суттєво знижує активність прозапальних факторів. У цілому ефекти адипонектину кваліфікуються як антидіабетичні, протизапальні і антиатерогенні [14]. Накопичені в останні роки дані свідчать про те, що зниження рівня адипонектину може відігравати значну роль в розвитку ІР, АО, ЦД 2-го типу, дисліпідемії, атеросклерозу та ІХС [15–17]. У той же час в літературі є дані про роль зменшення утворення адипонектину в розвитку судинних розладів та АГ [13, 15, 16].

Суттєвий інтерес викликає можлива роль адипонектину на ранніх етапах розвитку і прогресування МС та трансформації МС в ЦД 2-го типу. Відомо, що ризик розвитку ЦД 2-го типу у хворих на МС, особливо багатокomпонентний, дуже великий, і далеко не всі механізми такої трансформації вивчені. Одним з початкових і перехідних етапів в розвитку ЦД 2-го типу є порушення толерантності до глюкози (ПТГ) [1, 16]. ПТГ часто виявляється при АО та МС, але і часто асоціюється з АГ, яка в більшості випадків спостерігається при МС. В загальнотерапев-

тичний і кардіологічний клініках ПТГ приділяється не зовсім достатня увага, а часто такий стан залишається недіагностованим. Проте ПТГ – це ключовий етап розвитку ЦД 2-го типу, який потребує більш детального вивчення і обов'язкового своєчасного коригування.

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення рівня адипонектину в сироватці крові у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) в поєднанні з ПТГ і аналіз взаємозв'язків між його рівнем та особливостями перебігу ГХ у цих хворих.

Матеріал і методи. Обстежено 58 хворих на ГХ 1-го – 2-го ступеня віком від 36 до 64 років, з них 33 чоловіки та 25 жінок. Визначення ступеня ГХ здійснювалося на підставі Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) [3]. Тривалість гіпертензивного анамнезу хворих складала від 1,8 до 15 років. ГХ 1-го ступеня діагностована у 13 пацієнтів, 2-го ступеня – у 45 осіб. У всіх хворих було діагностовано ПТГ. У 32 хворих (55 %) виявлено АО: окружність талії (ОТ) у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см. У всіх цих хворих також був діагностований МС. МС діагностувався згідно з вказаними рекомендаціями [6]. Дисліпідемія була виявлена у 100 % хворих на ГХ з ПТГ.

Із числа обстежених даної групи у 14 хворих діагностована ІХС (стенокардія напруги І–ІІ ФК), у 26 хворих – серцева недостатність (СН) І–ІІІ ФК (за критеріями NYHA). Всі хворі були стратифіковані за ступенем серцево-судинного ризику згідно з [3]. Помірний ризик був виявлений у 13 хворих, високий – у 31 хворого, дуже високий ризик – у 14 хворих.

В обстеження не включалися хворі на ЦД, симптоматичну АГ, з ураженнями нирок і важкими ураженнями печінки, хворі на гострі та хронічні запальні процеси, гострий коронарний синдром, стенокардію та СН високих градацій. Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб.

Всім хворим проводилось загальне клінічне обстеження. ЕхоКД проводили на апараті LOGIQ-5 за загальноприйнятою методикою. Додатково визначали рівень глюкози крові натще та через 2 год після перорального навантаження 75 г глюкози, показники ліпідного спектра крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) біохімічними методами з застосуван-

ням спектрофотометрії. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою $\text{ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$. Рівень адипонектину в сироватці крові визначали натще імуноферментним методом за допомогою набору DHT ELISA KIT виробництва компанії DRG (США). Рівень інсуліну в сироватці крові також визначали натще радіоімунним методом з використанням набору IMMUNOTECH (Чехія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики (t-критерій Стьюдента) і непараметричних методів з використанням двостороннього критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення. При обстеженні практично здорових осіб контрольної групи виявлені наступні середні рівні адипонектину в сироватці крові: у чоловіків – $(11,13 \pm 2,02)$ мкг/мл, у жінок – $(20,32 \pm 5,00)$ мкг/мл. Отримані дані свідчать про значну гендерну відмінність в рівнях адипонектину: рівень адипонектину у чоловіків був достовірно нижчий за такий у жінок ($p < 0,05$).

Рівні адипонектину в сироватці крові хворих на ГХ, асоційовану з ПТГ, були достовірно нижчими в порівнянні з такими практично здорових осіб. Це стосувалося як чоловіків, так і жінок: середній по групі рівень адипонектину у перших складав $(8,35 \pm 2,92)$ мкг/мл ($p < 0,05$ в порівнянні з практично здоровими чоловіками), у останніх – $(9,75 \pm 2,76)$ мкг/мл ($p < 0,05$ в порівнянні з практично здоровими жінками). Однак достовірної різниці в його рівнях між чоловіками і жінками, хворими на ГХ в поєднанні з ПТГ, не було встановлено на відміну від такої в групі практично здорових осіб контрольної групи.

З метою встановлення характеру змін рівнів адипонектину в сироватці крові при різних особливостях перебігу ГХ у хворих з ПТГ був проведений належний аналіз. При розподілі хворих на групи з 1-м та 2-м ступенем ГХ було виявлено наступне.

У хворих жінок на ГХ з ПТГ в межах 1-го ступеня рівні адипонектину в сироватці крові були достовірно нижчі, ніж у практично здорових жінок, а у чоловіків – не відрізнялись від таких у чоловіків групи контролю. Однак достовірної різниці в показниках адипонектину між чоловіками і жінками при цьому ступені ГХ не встановлено. Рівні адипонектину в сироватці крові у хво-

рих на ГХ 2-го ступеня, як у чоловіків, так і у жінок, були достовірно нижчі за такі у практично здорових чоловіків і жінок. Але гендерних відмінностей в рівнях адипонектину в межах цього ступеня ГХ також не виявлено. Не було встановлено і достовірної різниці між показниками адипонектину в крові у хворих на ГХ 1-го та 2-го ступеня (табл. 1).

групи контролю. У той же час і у жінок хворих на ГХ з ПТГ, у яких був діагностований МС, і у жінок, у яких не виявлено МС, рівні адипонектину в сироватці крові були достовірно нижчими за такі у практично здорових жінок групи контролю (табл. 2). При співставленні рівнів адипонектину в сироватці крові у чоловіків і жінок, хворих на ГХ з ПТГ як з МС, так і без МС, достовір-

Таблиця 1. Рівні адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ 1-го і 2-го ступеня з ПТГ ($M \pm m$)

Група хворих	n	Рівень адипонектину, мкг/мл	Достовірність
Контроль			
чол.	6	11,13±2,02	$p_2 < 0,05$
жін.	6	20,32±5,00	
ГХ 1-го ст. з ПТГ			
чол.	6	9,99±3,06	$p > 0,05$
жін.	8	10,16±1,14	$p < 0,05$; $p_2 > 0,05$
ГХ 2-го ст. з ПТГ			
чол.	27	7,98±2,57	$p < 0,05$; $p_1 > 0,05$
жін.	17	9,21±3,59	$p < 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примітка. p – у порівнянні з контролем; p_1 – у порівнянні з хворими на ГХ 1-го ступеня; p_2 – у порівнянні з чоловіками.

Аналіз особливостей змін рівнів адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ в залежності від наявності або відсутності МС показав, що у чоловіків, хворих на ГХ з ПТГ при наявності МС, рівні адипонектину в сироватці крові були достовірно нижчі за такі у практично здорових чоловіків. У чоловіків, хворих на ГХ з ПТГ без наявності МС, рівні адипонектину в крові достовірно не відрізнялись від показників у чоловіків

ної різниці не встановлено. Також не було виявлено достовірних відмінностей показників адипонектину в крові між хворими чоловіками і жінками як в підгрупі з МС, так і без МС (табл. 2).

Дослідження показали, що рівні адипонектину в сироватці крові у чоловіків, хворих на ГХ з ПТГ без ІХС, достовірно не відрізнялись від таких у практично здорових чоловіків контрольної групи, а у жінок були

Таблиця 2. Рівні адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ в поєднанні з МС та без такого ($M \pm m$)

Група хворих	n	Рівень адипонектину, мкг/мл	Достовірність
Контроль			
чол.	6	11,13±2,02	$p_2 > 0,05$
жін.	6	20,32±5,00	
ГХ±МС			
чол.	16	7,84±2,47	$p < 0,05$; $p_1 > 0,05$
жін.	16	9,71±2,96	$p < 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$
ГХ без МС			
чол.	17	8,94±3,34	$p > 0,05$
жін.	9	10,95±3,01	$p < 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примітка. p – у порівнянні з контролем; p_1 – у порівнянні з хворими на ГХ без МС; p_2 – у порівнянні з чоловіками.

достовірно нижчими, ніж в контрольній групі (табл. 3). У хворих на ГХ з ПТГ, яка асоціювалась з ІХС (стабільною стенокардією І–ІІ ФК), як чоловіків, так і жінок, рівні адипонектину в сироватці крові були достовірно нижчі за такі не тільки у здорових осіб, а й у хворих на ГХ з ПТГ, але без наявності ІХС. Гендерних відмінностей в рівнях адипонектину в крові у хворих на ГХ з ПТГ як з наявністю ІХС, так і без неї не виявлено (табл. 3).

в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ високого і дуже високого ризику ускладнень і у чоловіків, і у жінок були достовірно нижчими, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,05$). Також достовірно нижчими за такі у практично здорових жінок були рівні адипонектину в сироватці крові у хворих жінок з помірним ризиком ускладнень ($p < 0,05$). У хворих на ГХ з ПТГ дуже високого ризику як чоловіків, так і жінок було встановлено достовірне зниження рівнів

Таблиця 3. Рівні адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ в поєднанні з ІХС та без такої ($M \pm m$)

Хворі на ГХ з ПТГ	n	Рівень адипонектину, мкг/мл	Достовірність
Контроль			
чол.	6	11,13 \pm 2,02	$p_2 > 0,05$
жін.	6	20,32 \pm 5,00	
В поєднанні з ІХС			
чол.	8	6,68 \pm 1,75	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
жін.	6	7,74 \pm 1,80	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$
Без ІХС			
чол.	25	9,09 \pm 3,23	$p > 0,05$
жін.	19	10,91 \pm 2,65	$p < 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примітка. p – у порівнянні з контролем; p_1 – у порівнянні з хворими без ІХС; p_2 – у порівнянні з чоловіками.

Результати аналізу особливостей змін рівнів адипонектину в сироватці крові у хворих з різним ступенем ризику ускладнень наведені в табл. 4. Рівні адипонектину

адипонектину в сироватці крові ($p < 0,05$) в порівнянні з таким у хворих на ГХ з ПТГ помірного ризику відповідної статі. При порівнянні хворих дуже високого ризику з хво-

Таблиця 4. Зміни рівнів адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ в залежності від ступеня ризику ускладнень ($M \pm m$)

Хворі на ГХ з ПТГ	n	Рівень адипонектину, мкг/мл	Достовірність
Контроль			
чол.	6	11,13 \pm 2,02	$p_3 < 0,05$
жін.	6	20,32 \pm 5,00	
З помірним ризиком ускладнень			
чол.	7	10,33 \pm 2,35	$p > 0,05$
жін.	6	10,55 \pm 0,91	$p < 0,05$; $p_3 > 0,05$
З високим ризиком ускладнень			
чол.	18	8,24 \pm 2,80	$p < 0,05$
жін.	13	10,30 \pm 3,08	$p < 0,05$; $p_3 > 0,05$
З дуже високим ризиком ускладнень			
чол.	8	6,68 \pm 1,75	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
жін.	6	7,74 \pm 1,63	$p < 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 > 0,05$

Примітка. p – у порівнянні з контролем; p_1 – у порівнянні з хворими з помірним ризиком ускладнень; p_2 – у порівнянні з хворими високого ризику; p_3 – у порівнянні з чоловіками.

рими високого ризику виявлено достовірне зниження рівнів адипонектину в сироватці крові тільки у жінок першої групи в порівнянні з жінками другої групи. Достовірної різниці адипонектинемії між чоловіками і жінками ні в групах хворих з помірним ризиком, ні з високим, ні з дуже високим ризиком не встановлено (табл. 4).

В роботі були проаналізовані кореляційні взаємозв'язки між рівнем адипонектину в сироватці крові у обстежених хворих і рядом гемодинамічних і метаболічних показників, які відображують перебіг хвороби. Встановлено, що у хворих на ГХ з ПТГ чоловіків у цілому по групі виявляються негативні кореляційні взаємозв'язки між рівнем адипонектину і такими гемодинамічними показниками, як рівень САТ ($r=-0,39$; $p<0,05$), рівень ДАТ ($r=-0,32$; $p<0,05$) і такими метаболічними показниками, як рівень ХС ЛПНЩ ($r=-0,29$, $p<0,05$) і рівень загального ХС ($r=-0,29$; $p<0,05$). У жінок, хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ, зареєстрований негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем адипонектину в сироватці крові і ХС ЛПНЩ ($r=-0,29$; $p<0,05$). Але треба відмітити, що виявлені кореляційні зв'язки в цілому по групі хворих можуть бути віднесені до слабких.

Таким чином, у хворих на ГХ, асоційовану з ПТГ, встановлена серія достовірних відмінностей в рівнях адипонектину в сироватці крові в порівнянні з практично здоровими особами. Основним є те, що у цього контингенту хворих, як у чоловіків, так і у жінок, виявляється достовірне зниження рівня адипонектину в сироватці крові в порівнянні з рівнями адипонектину в крові у практично здорових відповідно чоловіків і жінок. Привертає увагу той факт, що у хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ зникає гендерна різниця в рівнях адипонектину в сироватці крові, яка виявляється у практично здорових осіб. Факт значно більшого рівня адипонектину у жінок фертильного віку в порівнянні з рівнями цього фактора у чоловіків описаний в роботі [1]. Крім того, саме з високим рівнем утворення цього важливого антиатерогенного і антидіабетогенного фактора у жінок в порівнянні з чоловіками може бути пов'язана відома з літератури «захищеність» жінок фертильного віку від серцево-судинних катастроф на відміну від чоловіків середнього віку [14]. Тобто виражене зниження рівня адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ може значно прискорювати розвиток у цих хворих ЦД

2-го типу і атерогенних уражень. При цьому несприятлива ситуація в плані прискорення розвитку більш значних порушень вуглеводного обміну і серцево-судинних уражень стосується не тільки чоловіків, а й жінок, хворих на ГХ, в разі поєднання з ПТГ.

На суттєву роль гіпоадипонектинемії в розвитку ЦД і серцево-судинних уражень вказується в дослідженнях [4, 6, 7, 14]. В проведеному нами дослідженні така негативна роль гіпоадипонектинемії підтверджується виявленими змінами у хворих на ГХ з ПТГ, у яких вже діагностуються ІХС, у порівнянні з такими хворими, у яких ГХ з ПТГ ще не поєднується з ІХС. Вказана негативна роль гіпоадипонектинемії також знаходить підтвердження в даному дослідженні щодо різниці в рівнях адипонектину в крові у хворих різного серцево-судинного ризику. Так, виявлено більш значне зниження рівнів адипонектину в сироватці крові у хворих на ГХ з ПТГ по мірі зростання ступеня серцево-судинного ризику, особливо у хворих дуже високого ризику, тобто при поєднанні ІХС з СН.

Важливим результатом дослідження є факт встановлення значної гіпоадипонектинемії у хворих на ГХ, яка перебігає з ПТГ, при цьому як у чоловіків, так і у жінок. Встановлена у хворих на ГХ з наявністю ПТГ гіпоадипонектинемія може свідчити про суттєву патогенетичну роль зниження продукції адипонектину в розвитку як ГХ, так і порушень вуглеводного обміну. Крім того, виявлена у хворих на ГХ з ПТГ гіпоадипонектинемія може значною мірою обумовлювати прискорення розвитку у цих хворих ЦД 2-го типу та серцево-судинних уражень.

Висновки

1. У хворих на ГХ в поєднанні з ПТГ як чоловіків, так і жінок, встановлено достовірне зниження рівня адипонектину в сироватці крові в порівнянні з практично здоровими особами.

2. У хворих на ГХ, яка перебігає з ПТГ, не виявлено гендерних відмінностей в рівнях адипонектину в сироватці крові як чоловіків, так і жінок, тоді як у практично здорових жінок рівні адипонектину в сироватці крові достовірно перевищують такі у практично здорових чоловіків.

3. Розвиток у хворих на ГХ з ПТГ серцево-судинних уражень у вигляді ІХС та її поєднання з СН супроводжується достовірним зниженням рівнів адипонектину в сироватці крові і у чоловіків, і у жінок в порівнянні з такими у хворих на ГХ з ПТГ без ІХС і СН.

Список літератури

1. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова, Т. В. Ащеулова, Е. А. Гетман / [http:// internal.mif-ua.com/archive/issue-10261/article-10264/](http://internal.mif-ua.com/archive/issue-10261/article-10264/)
2. Косыгина А. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А. В. Косыгина, О. В. Васюкова // Проблемы эндокринной патологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44–50.
3. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрий, Л. М. Єна [та ін.] – Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Вид. 4-те, випр. і доп. – К. : ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
4. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 20–25.
5. Терещенко И. В. Эндокринная функция жировой ткани: Проблемы лечения ожирения / И. В. Терещенко // Клини. мед. – 2002. – № 7. – С. 9–14.
6. Adiponectin in youth relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and β -cell function / F. Bacha, R. Saad, N. Gundor, S. A. Arslanian // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 547–552.
7. Beltowski G. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue / G. Beltowski // Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 55–61.
8. Chandron M. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? / M. Chandron, S. A. Phillips, T. Ciaraldi, R. R. Henry // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 2442–2450.
9. Adiponectin and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // Arterioscler. Tromb. Vasc. Med. – 2004. – Vol. 24. – P. 29–34.
10. Pittas A. G. Adipocytokines and insulin resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 447–452
11. Adiponectin – mediated modulation of hypertrophic signals in the heart / R. Shibata, N. Ouchi, M. Ito [et al.] // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10, № 12. – P. 1384–1389.
12. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow up of a large cohort from southern Germany / W. Koenig, N. Khuseynova, J. Baumert [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1369–1377.
13. Беляева О. Д. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена адипонектина / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова // Вестник СПбГУ. – 2009. – Сер. 11, вып. 4. – С. 36–48.
14. Взаимосвязь уровней адипонектина и С-реактивного белка в крови при стабильном течении ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме / Е. М. Пальцева, А. В. Родина, Д. А. Андреев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – № 4. – С. 33–34.
15. Связь уровня адипонектина с обменом липидов и углеводов у женщин. Роль массы тела / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко // Вестник С.-ПбГУ. – 2008. – Сер. 11, № 4. – С. 53–61.
16. Особенности клинического течения и патогенеза артериальной гипертензии у больных с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом / Е. М. Евсиков, В. А. Люсов, О. А. Байкова, Ж. Б. Шаропова // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 1. – С. 8–22.
17. Чубриева С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) / С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов, А. М. Зайчик // Вестник С.-ПбГУ. – 2008. – Сер. 11, № 1. – С. 32–43.

Л. Н. Цёма

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ АДИПОНЕКТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СВЯЗАННОЙ С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Обследовано 58 больных ГБ 1-й – 2-й степени, ассоциированной с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и 12 практически здоровых лиц. Установлено достоверное снижение уровня адипонектина у больных ГБ, ассоциированной с НТГ, как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с группой практически здоровых лиц. У больных ГБ с НТГ исчезают гендерные отличия уровней адипонектина в сыворотке крови, тогда как в группе практически здоровых лиц уровни адипонектина крови у женщин выше, чем у мужчин. Развитие у больных ГБ с НТГ сердечно-сосудистых поражений, таких как ИБС и её комбинации с СН, сопровождалось достоверным снижением уровней адипонектина в сыворотке крови как у мужчин, так и у женщин по сравнению с такими у больных ГБ с НТГ без ИБС и СН.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, адипонектин, метаболический синдром.

L.N. Tsioma

CHANGES OF BLOOD ADIPONECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE ASSOCIATED WITH GLUCOSE TOLERANCE DISTURBANCE

The study involved 58 patients with degree 1–2 hypertensive disease (HD), associated with glucose tolerance disturbance (GTD) and 12 practically healthy people. A reliable decrease of blood adiponectin level was found in the patients with HD, associated with GTD, versus the group of practically healthy people. In the HD patients with GTD, gender differences of blood serum adiponectin levels disappeared, while in the group of practically healthy people their blood adiponectin levels in the females were higher than in the males. Development of cardiovascular lesions, such as coronary disease (CD) and cardiac insufficiency (CI), was accompanied by a reliable decrease of blood serum adiponectin levels both in the males and females versus the same HD patients having GTD without CD and CI.

Key words: *hypertensive disease, adiponectin, metabolic syndrome.*

Поступила 16.12.10

УДК 616.12:001.5+616.12-008.318

В.Г. Нагорная
КУОЗ ОКБ ЦЭМП и МК

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Приведены данные, касающиеся особенностей развития ХСН у больных сахарным диабетом. Показано, что развитие ХСН обусловлено специфической диабетической кардиомиопатией, коронарным атеросклерозом, другими сопутствующими заболеваниями. Подчёркивается важность нормализации артериального давления, нарушений углеводного и липидного обменов, отказа больных от курения. Отмечается необходимость назначения больным иАПФ, гиполипидемических средств, β -адреноблокаторов, дезагрегантов, триметазидина.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые повреждения, лечение.

Застойная сердечная недостаточность (СН) является патофизиологическим состоянием, при котором сердце оказывается не в состоянии выполнить работу, необходимую для обеспечения метаболических потребностей организма [1, 2]. Наиболее значимыми факторами риска, ассоциированными с СН, являются инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь, не менее значимый риск-фактор этого патофизиологического состояния – сахарный диабет (СД) [1–5]. Наличие у больных СД 2-го типа существенным образом увеличивает риск развития сердечной недостаточности [3, 5, 6] и содействует увеличению смертности при ХСН независимо от наркоза проведённого лечения [1, 4, 7]. Важнейшими факторами риска развития СН при СД являются высокий индекс массы тела, пожилой возраст, снижение физической активности [8]. В исследовании CONSENSUS СД был выявлен у 23 % пациентов, в исследовании SOLVD – у 25 %, в исследовании V-HEFTII – у 20 %, в исследовании ATLAS – у 20 % [9, 10]. Наблюдения за больными, страдающими СН, свидетельствуют, что наличие СД содействует увеличению смертности вне зависимости от характера проведённого лечения.

Согласно современным представлениям, при СД развитие СН обусловлено следующими механизмами [11, 12]: диабетической кардиомиопатией, коронарным атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями.

Механизмы развития диабетической кардиомиопатии полностью не ясны, хотя

предполагается важная роль артериальной гипертензии, снижение утилизации глюкозы, повышение окисления свободных жирных кислот [3, 7]. Кроме того, в развитии специфического диабетического повреждения миокарда, как об этом свидетельствуют клинические и экспериментальные данные [13, 14], важную роль играет накопление коллагена.

Согласно современным данным, больше 80 % летальных случаев у больных СД обусловлено атеросклеротическими повреждениями, аритмиями, а хроническая гипергликемия – главное звено в патогенезе атеросклероза [11, 15, 16]. Гипергликемия в значительной мере содействует довольно интенсивному образованию свободных радикалов, которые модифицируют молекулы липидов, вызывающих повреждение эндотелия [1].

Предполагается, что эндотелиальная дисфункция у больных СД обусловлена накоплением в интерстиции конечных продуктов гликозилирования; активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, нарушением равновесия между синтезом и распадом коллагена, нарушением транспорта ионов кальция и нарушением метаболизма свободных жирных кислот, глюкозы, фосфатов [7, 12, 17].

Эндотелиальную дисфункцию увеличивает связывание оксида азота (мощного вазодилатора), ускоряющее развитие микроангиопатий [7, 18].

У больных СД существенно активируется система свёртывания крови, повышается

тенденция к тромбообразованию [7, 10]. Это обусловлено в первую очередь повышением уровня фибриногена, VII фактора, ингибитора активатора плазминогена-1. Неудивительно, что на этом фоне существенным образом улучшается микроциркуляция в разных органах и тканях организма [12, 17]. Повреждению миокарда у больных СД содействует и дисбаланс автономной нервной системы сердца [3, 5, 17], в результате которого у них повышается болевая чувствительность и увеличивается ЧСС [12]. Указанные процессы усугубляют имеющиеся нарушения, способствуют развитию и прогрессированию СН [7, 19].

Согласно данным [12], развитие диабетической кардиомиопатии обусловлено нарушениями метаболизма, микрокардиофиброзом, микроангиопатией. Кроме того, при СД в связи с развитием эндотелиальной дисфункции и нарушениями гемостаза создаются условия для ускоренного развития ишемической болезни сердца. Возникающие патологические процессы в миокарде усугубляются при наличии сопутствующих заболеваний. Всё вместе это способствует прогрессированию ХСН у больных СД [3, 5]. При изучении влияния нарушений углеводного обмена на ход СН была выявлена достоверно более высокая частота осложнений именно при СД [13]. Согласно данным [20], сердечно-сосудистая смертность на протяжении двух и пяти лет среди пациентов с СД составила 18 и 37 % соответственно по сравнению с 13 и 28 % среди больных без СД. Все это свидетельствует о важности адекватного лечения СД в целом и специфических микрососудистых и метаболических нарушений в частности [2, 4, 21].

Согласно имеющимся данным, больным, страдающим СД, необходимо рекомендовать тщательный контроль за АД, уровнем холестерина, отказ от курения [3, 11]. Нормализация АД влияет на больных независимо от того, имеются или не имеются нарушения углеводного обмена [22]. При наличии СД с учётом результатов эпидемиологических и клинических исследований можно рекомендовать тщательный и довольно жёсткий гликемический контроль [23]. Отказ от курения существенно улучшает выживаемость больных СД на протяжении 10 лет и снижает более чем на 50 % вероятность развития у них инфаркта миокарда на протяжении года [12, 19].

Лечение нарушений липидного обмена имеет важное значение для больных СД не-

зависимо от наличия СН [3]. Наиболее частое нарушение липидного профиля – гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС ЛПВП [8]. Наиболее часто назначаемые препараты для коррекции этих нарушений – фибраты и статины [11]. Сердечно-сосудистые осложнения при использовании такого фибрата, как гемфиброзия, у больных СД развиваются значительно реже [12]. Действие статинов обусловлено несколькими механизмами. Эти препараты препятствуют разрушению нестабильных бляшек, уменьшают чувствительность липидов к окислению, препятствуют нарушению синтеза NO – главного эндотелиального вазодилатора [3, 11]. Кроме того, они предупреждают развитие вазоконстрикций, уменьшая экспрессию в эндотелии сосудов препроэндотелина и РНК [8, 18].

Перспективным является применение ω -3-жирных кислот у больных с ХСН [3]. Вопрос о применении аспирина у больных ХСН остается нерешённым. Блокада циклооксигеназы, определяющая механизмы действия аспирина, как и других нестероидных противовоспалительных препаратов, приводит к ослаблению лечебного действия иАПФ, диуретиков, антагонистов альдостерона, карведилола [3]. В настоящее время больным с ХСН следует назначать дезагреганты только при наличии прямых показаний [3]. При остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST возможно применение ингибиторов рецепторов гликопротеина Пв/Ша [24]. Как известно, в настоящее время иАПФ занимают лидирующие позиции среди препаратов, которые применяются для лечения СН [25]. Об эффективности препаратов, в том числе и ИАПФ, у больных СД свидетельствуют результаты исследований CONSENSUS, SOLVD, HOPE [26–28]. Так, в исследовании HOPE было выявлено значимое снижение частоты осложнений (почти на 22 %) у пациентов группы высокого риска, которые получали рамиприл [28]. Лечение рамиприлом приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых нарушений на 25 %, риска развития инфаркта миокарда на 20 % и риска инсульта на 31 % [28]. Наблюдалось также значимое снижение риска развития недостаточности кровообращения, макро- и микроангиопатий, числа новых случаев сахарного диабета на 30 %. В группе больных СД (3577 чел.) применение рамиприла снижало риск развития выраженной декомпенсации и снижение риска прогрессирования нефропатии более чем на 25 % [28].

С приведенными данными согласуются результаты исследования PROGRESS [29]. В группе больных, которым проводилось лечение периндоприлом, количество повторных мозговых инсультов уменьшилось на 28 %, а частота развития инфаркта миокарда была ниже на 38 % [24, 30].

В исследовании ATLAS [31] было показано, что продолжительность пребывания в стационаре в связи с декомпенсацией была на 27 % меньше среди тех, кто получал высокие дозы иАПФ [31]. В исследовании SAVE [32], в которое включались больные, перенесшие инфаркт миокарда с фракцией выброса менее 40 %, было показано, что у больных СД применение каптоприла снижало показатели заболеваемости и смертности в такой же степени, как и у больных без СД [32]. В исследовании GISSI [33] было показано, что применение иАПФ лизинаприла на протяжении недели у больных СД, перенесших инфаркт миокарда, снизило смертность до 9 % (в сравнении с 12 % в группе плацебо). Приведённые данные свидетельствуют об эффективности применения иАПФ у данного контингента больных.

Препараты другой группы – блокаторы β -адренергических рецепторов, особенно кардиоселективные, – показаны для лечения больных ХСН, в том числе и при наличии СД [13, 32]. У больных с нарушением углеводного обмена положительные эффекты блокаторов β -адренергических рецепторов связаны в первую очередь с улучшением утилизации глюкозы миокардом и значительным уменьшением накопления свободных жирных кислот. Вместе с тем β -блокаторы уменьшают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывают урежение ЧСС [2]. Предполагается, что этот эффект – результат нормализации нарушений автономной нервной системы [2]. Важным подтверждением этому являются результаты субанализа применения карведилола у больных СД и ХСН [16].

У большинства больных ХСН, в том числе и при наличии СД 2-го типа, регистрируются опасные для жизни желудочковые нарушения ритма [2, 3]. Для лечения таких больных предпочтение отдается β -адреноблокаторам, которые обладают антифибрилляторным действием и снижают риск внезапной смерти [2, 3]. При их неэффективности назначают препараты III класса: амиодарон, соталол, дофетилид [3]. Наиболее оправданным для профилактики внезапной смерти у больных ХСН при наличии

жизнеугрожающих аритмий является установка дефибриллятора [3].

Наличие других нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий, также существенно влияет на ход СН у больных СД [15]. Это в первую очередь связано с тем, что мерцательная аритмия усиливает выраженность дисфункции левого желудочка, увеличивая имеющиеся нарушения сократительности миокарда [2]. В связи с этим важное значение может иметь коррекция фибрилляции предсердий (восстановление синусового ритма или, по меньшей мере, замедление ЧСС). Для восстановления синусового ритма у больных ХСН назначают антиаритмики III класса. Предпочтение отдаётся амиодарону, который по эффективности превосходит соталол и дофетилид [3]. Препараты I класса не рекомендованы для использования у больных с дисфункцией левого желудочка, несмотря на наличие фибрилляции предсердий [2, 7]. Как известно, важной причиной, лежащей в основе ишемических нарушений в миокарде у больных СД, является нарушение энергетического баланса в сердечной мышце [34]. При этом наблюдается нарушение удержания и окисления глюкозы кислот (как важного источника ацетилкоэнзима А) для обеспечения клеток энергией. При окислении жирных кислот обычно нужно большее количество кислорода, чем для окисления глюкозы [1].

Неудивительно, что такие метаболические сдвиги существенным образом увеличивают восприимчивость миокарда больного к тем или другим ишемическим повреждениям. Поэтому для лечения больных СД, в том числе и страдающих СН, находят применение такие препараты, как триметазидин, убихинон [3, 34]. Их назначение может быть рекомендовано дополнительно к основным средствам лечения декомпенсации [2]. Эффективность таурина, милдроната, карнитина у больных с ХСН не доказана, их применение не является необходимым [3].

В последнее время были получены интересные данные об использовании препарата метаболического действия триметазидина при ХСН у больных СД 2-го типа [34]. Лечение препаратом было проведено у 32 больных. Период наблюдения составил полгода. Лечение привело к уменьшению размеров левого желудочка, увеличению фракции выброса [11]. В другом исследовании было показано, что триметазидин влияет на функциональное состояние эндотелия

(у больных наблюдается уменьшение уровня эндотелина-1) и вызывает снижение уровня гликозилированного гемоглобина [11, 34], мозгового натрийуретического пептида, способствует увеличению выживаемости больных ХСН [13].

Таким образом, приведённые данные свидетельствуют об актуальности проблемы лечения больных ХСН, которые страдают

СД. Адекватная и рациональная терапия таких больных будет оказывать содействие снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличит выживаемость. Дополнительное назначение препаратов метаболитического действия, в частности триметазидина, очевидно, улучшит результаты лечения и отдалённый прогноз у больных, страдающих ХСН и СД 2-го типа.

Список литературы

1. Атрощенко Е. С. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: проблемы и решение / Е. С. Атрощенко // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 6. – С. 300–303.
2. Недоступ А. В. Как лечить аритмии / А. В. Недоступ, О. В. Благова. – М.: Медпресс, 2006. – 288 с.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОСНН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 3–68.
4. Рациональная эффективная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН. Хроническая сердечная недостаточность как фактор риска развития инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена / [Ю. В. Лапина, О. Ю. Нарусов, В. Ю. Мареев, М. В. Шестакова] // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 164–169.
5. Мычка В. Б. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа / В. Б. Мычка, В. В. Горностаев, И. Е. Чазова // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 4–12.
6. Tsujino T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications / T. Tsujino, D. Kawasaki, T. Masuyama // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2006. – № 6 (4). – P. 219–230.
7. Терещенко С. Н. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) / С. Н. Терещенко, А. В. Голубев // Кардиология. – 2003. – № 43 – С. 106–110.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: result of HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 253–259.
9. Shekelle P. G. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A metaanalysis of major clinical trials / P. G. Shekelle, M. W. Rich, S. C. Morton // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – V. 41, № 9. – P. 1529–1538.
10. Domanski M. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial / M. Domanski, H. Krause-Steinrauf, P. Deedwania // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – V. 42, № 5. – P. 914–922.
11. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / под ред. С. Н. Терещенко. – М.: Миклош, 2007. – 224 с.
12. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome / C. Bauters, N. Lamblin, E. P. McFadden [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2003. – № 2. – P. 19.
13. Мареев Ю. В. Хроническая сердечная недостаточность и инсулинозависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность? / Ю. В. Мареев, Ю. Н. Беленков // Терап. архив. – 2003. – Т. 75, № 10. – С. 5–10.
14. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / Д. В. Преображенский, А. Б. Павлова, Е. Б. Тарыкина [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. – 2005. – Т. 7, № 11. – С. 115.
15. Факторы, определяющие эффективность длительной антиаритмической терапии при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях / Л. Ю. Нестеренко, М. Н. Ковешникова, С. А. Бакалов [и др.] // Фармотека. – 2005. – № 8(103). – С. 56–58.
16. Ушкалова Е. А. Эффективность и безопасность карведилола при сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом и с другими относительными противопоказаниями к назначению / Е. А. Ушкалова // Фармотека. – 2005. – № 8 (103). – С. 16–23.
17. Aronson D. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms / D. Aronson, E. J. Rayfield // Cardiovascular Diabetology. – 2002. – Т. 1. – P. 1.
18. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (trial on reversing endothelial dysfunction) study / G. B. Mancini, G. C. Henry, C. Macaya [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 258–265.
19. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population / A. I. M. From, C. L. Leibson, F. Bursi [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119, № 7. – P. 591–599.
20. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure / P. De Groote, N. Lamblin, F. Mouquet [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 656–662.

21. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 313) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39) // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317. – P. 713–720.
23. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.
24. PROGRESS Collaborative Group, Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
25. Ильина А. В. Эффективность терапии ИАПФ фозиноприлом больных ХСН в сочетании с сахарным диабетом / А. В. Ильина, В. Ю. Мареев, В. В. Герасимова // *Сердечная недостаточность*. – 2005. – Т. 6, № 5. – С. 181–185.
26. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry / D. M. Shindler, J. B. Kostis, S. Yusuf [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1996. – Vol. 77. – P. 1017–1020.
27. The CONSENSUS trial study group/ Effekt of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *N. Engl. J. Med*. – 1997. – Vol. 316. – P. 1429–1435.
28. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients / S. Yusuf, R. Sleight, J. Pogue [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – Vol. 342. – P. 145–153.
29. Neal B. Cardiac outcomes in the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) / B. Neal // *J. Hypertension*. – 2002 June, Prague – 19th Scientific Meeting of the Inter Society of Hypertension.
30. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure / L. Tarantini, A. Di Lenarda, M. Velussi [et al.] // *Ital. Heart J. Suppl*. – 2004. – № 5 (8). – P. 605–615.
31. ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) Study Group. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure / M. Packer, P. A. Poole-Wilson, P. W. Armstrong [et al.] // *Submitted*, 1998.
32. Diabetes and impaired fasting glucose as predictors of morbidity and mortality in male coronary artery disease patients with reduced left ventricular function / N. R. Van de Veire, O. de Winter, T. C. Gillebert, de Sutler // *Acta Gardiol*. – 2006. – № 61 (2). – P. 137–43.
33. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy / G. Fragasso, P. M. Piatti, L. Monti [et al.] // *Am. Heart J*. – 2003. – Vol. 146, № 5. – P. 35.
34. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double – blind placebo-controlled study / M. C. Giuseppe, Rosano, Cristina Vitale [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2003. – № 2. – P. 16.

В.Г. Нагорна

МЕХАНІЗМИ РАЗВИТКУ І МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Наведені дані, що стосуються особливостей розвитку ХСН у хворих на цукровий діабет. Показано, що розвиток ХСН зумовлений специфічною діабетичною кардіоміопатією, коронарним атеросклерозом, іншими супутніми захворюваннями. Підкреслюється важливість нормалізації артеріального тиску, порушень вуглеводного й ліпідного обмінів, відмови хворих від паління. Відмічається необхідність призначення хворим ІАПФ, гіполіпідемічних засобів, β-адреноблокаторів, дезагрегантів, триметазидину.

Ключові слова: цукровий діабет, серцево-судинні порушення, лікування.

V.G. Nagornaya

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE

In this article are presented modern data, concerning particularities of the development of congestive heart failure in patients with diabetes mellitus. It is shown that development of congestive heart failure is conditioned specific diabetic cardiomyopathy, coronary atherosclerosis, other accompanying diseases. It is emphasized importance to normalization of the arterial blood pressure, dislipidaemiya, diabetes mellitus, refusal patients from smoking. It is noted need of the purpose patients inhibitor APF, hypolipidaemic drugs, β-blockers, desagregants, trimetazidine.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular violations, treatment.

Поступила 22.09.10

УДК 616.12-008.46-092:616.379-008.64

С.А. Серик*ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков*

ЛИПОПРОТЕИНСОДЕРЖАЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

У больных как с сахарным диабетом 2-го типа, так и без него нарастание тяжести сердечной недостаточности ассоциировалось с увеличением уровней липопротеин-содержащих иммунных комплексов (ЛПИК) с IgA антителами. Специфической чертой прогрессирования сердечной недостаточности у больных диабетом оказалось повышение ЛПИК с антителами класса IgG. У больных диабетом уровни ЛПИК с IgG антителами положительно коррелировали с уровнем N-конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), суммой баллов по шкале оценки клинического состояния больных сердечной недостаточностью и негативно соотносились с фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, иммунный комплекс, мозговой натрийуретический пептид, фракция выброса левого желудочка.

Сердечная недостаточность (СН) при диабете характеризуется тяжёлым течением и высокой частотой повторных госпитализаций и летальности, особенно у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Факторы риска СН (гипертензия, ранний атеросклероз, гипертрофия левого желудочка) встречаются чаще и более выражены в диабетической популяции, что вносит существенный вклад в раннее развитие и быстрое прогрессирование СН [1–3]. Вместе с тем диабет может поражать структуру миокарда, диастолическую и систолическую функцию независимо от этих факторов риска. Однако механизмы кардиальной дисфункции, непосредственно связанные с диабетом, остаются неясными и нуждаются в глубоком изучении и идентификации.

В ранее проведённых нами исследованиях установлена связь между уровнями липопротеинсодержащих иммунных комплексов (ЛПИК) и тяжестью СН у больных ИБС [4]. В работах других авторов показано, что антитела к окисленно модифицированным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) коррелируют с тяжестью СН и смертностью больных в большей степени, чем мозговой натрийуретический пептид [5, 6]. Развитие гуморального иммунного ответа на модифицированные липопротеины с образованием антител к ним и формирование

ЛПИК тесно взаимосвязаны с поражением сердечно-сосудистой системы при диабете [7, 8]. Имеются данные о том, что патогенетические эффекты ЛПИК определяются изотипом антител, входящих в их состав [8].

Целью настоящей работы явилось исследование ЛПИК с антителами разных изотипов у больных ИБС с сахарным диабетом 2-го типа и без него в зависимости от тяжести СН.

Материал и методы. Обследовано 72 больных ИБС с СН I–IV функциональных классов (ФК): 34 с СД 2-го типа и 38 без СД. В группе больных с диабетом 16 чел. имели СН I–II ФК (группа I) и 18 – СН III–IV ФК (группа II). Среди больных без диабета у 18 была СН I – II ФК, у 20 – СН III – IV ФК. Контрольная группа включала 17 лиц. Возраст обследованных составлял 38–75 лет, в среднем ($54,6 \pm 5,8$) года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В обследование не включали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10 %, анемией, почечной недостаточностью, недавними (до 10 суток) эпизодами острой СН, острым коронарным синдромом в течение предшествующих трёх месяцев, воспалительными заболеваниями в стадии обострения, выраженными нарушениями ритма (пароксизмальные тахикардии, частая экстрасистолия), с систолическим артериальным давле-

нием (САД) более 160 мм рт. ст., диастолическим артериальным давлением (ДАД) более 90 мм рт. ст., хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Состояние больных с хронической СН оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [9]. ШОКС учитывает субъективные и объективные признаки и симптомы СН (одышка, изменение масса тела за последнюю неделю, перебои в работе сердца, положение в постели, набухание шейных вен, хрипы в лёгких, ритм галопа, увеличение печени, отёки, давление), выраженность которых оценивается в баллах.

ЛПИК определяли в сыворотке иммуноферментным методом с использованием антител к аполипопротеину-В100 из ЛПНП человека в качестве связывающих антител и конъюгатов антител к IgA, IgG, IgM с пероксидазой в качестве индикаторных антител (ЛПИ-IgA, ЛПИ-IgG, ЛПИ-IgM соответственно) [10]. В качестве стандарта использовали пул донорских сывороток. Концентрацию ЛПИК выражали в стандартных единицах. N-конечный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в плазме крови с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «Biomedica Slovakia s.r.o.» (Словакия). Реакции учитывали на иммуноферментном фотометре-анализаторе «Humareader» (ФРГ). В комплекс инструментальных методов входили: рентгентелевидение органов грудной клетки с верификацией признаков венозного застоя в лёгких, ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы, электрокардиография. Цифровые данные статистически обработали.

Результаты. При сопоставлении фракции выброса левого желудочка, клинического состояния больных и уровней NT-proBNP

существенных различий между больными с СД 2-го типа и без него ни при СН I – II ФК, ни при СН III–IV ФК не выявили. Нарастание тяжести СН сопровождалось уменьшением фракции выброса, увеличением суммы баллов по ШОКС, возрастанием уровней NT-proBNP у больных как с СД, так и без СД (табл. 1). При этом у больных с СД сумма баллов по ШОКС положительно коррелировала с уровнем NT-proBNP ($r=+0,54$; $p<0,01$), у больных без диабета с NT-proBNP коррелировал не только показатель ШОКС ($r=+0,61$; $p<0,001$), но и фракция выброса левого желудочка, которая соотносилась с уровнем гормона отрицательно ($r= -0,59$; $p<0,01$). Характерно, что у больных без диабета выявлена также негативная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и суммой баллов ШОКС ($r=+0,62$; $p<0,01$), тогда как у больных с диабетом достоверных корреляций между ШОКС и фракцией выброса не установлено.

При анализе изменений ЛПИК у больных с СД 2-го типа при СН I–II ФК по сравнению с контрольной группой выявлено повышение уровней двух типов ЛПИК – с антителами IgG и IgA классов (табл. 2). СН III–IV ФК в сравнении с СН I–II ФК характеризовалась достоверным повышением только ЛПИ-IgG ($p<0,05$), тогда как возрастание уровней ЛПИ-IgA было не значимым (табл. 2).

У больных ИБС без диабета при СН I–II ФК установлено возрастание концентраций только ЛПИ-IgA ($p<0,05$), табл. 2. При СН III–IV ФК отмечено дальнейшее увеличение уровней ЛПИ-IgA, достоверное по сравнению с СН I–II ФК ($p<0,05$). Значимой динамики других типов ЛПИК не отмечалось.

Сравнительный анализ показал, что при СН I–II ФК уровни ЛПИgA у больных диабетом были больше, чем у больных без диабета ($p<0,05$), а у больных с СН III–IV ФК достоверных различий в содержании этого типа

Таблица 1. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), клиническое состояние и NT-proBNP при прогрессировании СН у больных с СД 2-го типа и без него ($M\pm m$)

Группа	n	ФВЛЖ	ШОКС, баллы	NT-proBNP, пмоль/л
СН I–II ФК				
с диабетом	16	52,43 \pm 2,78	3,82 \pm 0,75	17,34 \pm 2,31
без диабета	18	52,98 \pm 2,45	3,68 \pm 0,69	16,76 \pm 3,04
СН III–IV ФК				
с диабетом	18	43,21 \pm 2,52*	6,09 \pm 1,11*	23,23 \pm 3,34*
без диабета	20	44,05 \pm 2,51*	6,17 \pm 1,04*	25,21 \pm 4,21*

Примечание. * $p<0,05$ в сравнении с СН I–II ФК.

Таблица 2. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ИБС с СД 2-го типа и без него в зависимости от тяжести СН, ($M \pm m$) ЕД

Группа	n	ЛП-IgG	ЛП-IgA	ЛП-IgM
<i>С диабетом</i>				
К (контрольная)	17	1,01±0,09	0,95±0,10	0,99±0,09
I (СН I–II ФК)	16	1,25±0,10	1,52±0,12	1,16±0,09
II (СН III–IV ФК)	18	1,57±0,13	1,78±0,18	1,19±0,11
P_{K-I}		<0,05	<0,05	>0,05
P_{K-II}		<0,01	<0,01	>0,05
P_{I-II}		<0,05	>0,05	>0,05
<i>Без диабета</i>				
К (контрольная)	17	1,01±0,09	0,95±0,10	0,99±0,09
I (СН I–II ФК)	18	1,15±0,11	1,22±0,11	1,18±0,13
II (СН III–IV ФК)	20	1,19±0,12	1,98±0,15	1,13±0,09
P_{K-I}		>0,05	<0,05	>0,05
P_{K-II}		>0,05	<0,01	>0,05
P_{I-II}		>0,05	<0,05	>0,05

Примечание. p – достоверность отличий с указанием сравниваемых групп.

ЛПИК не было. По ЛП-IgG, напротив, различия выявлены при III–IV ФК СН: у больных с диабетом их уровень достоверно превышал соответствующий уровень у больных без диабета ($p < 0,05$), тогда как при СН I–II ФК разница была несущественной.

При анализе взаимосвязей ЛПИК с NT-proBNP, суммой баллов ШОКС и фракцией выброса левого желудочка у больных диабетом установлены положительные корреляции ЛП-IgG с NT-proBNP ($r = +0,49$; $p < 0,05$) и ШОКС ($r = +0,58$; $p < 0,01$) и негативная с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,48$; $p < 0,05$). При СН III–IV ФК ЛП-IgA положительно коррелировали с ШОКС ($r = +0,45$; $p < 0,05$) и отрицательно с фракцией выброса ($r = -0,48$; $p < 0,05$). У больных без диабета эти биохимические и клинко-инструментальные показатели тяжести СН коррелировали только с ЛП-IgA: при III–IV ФК СН выявлена положительная корреляция между ЛП-IgA и NT-proBNP ($r = +0,52$; $p < 0,05$), ЛП-IgA и ШОКС ($r = +0,51$; $p < 0,05$) и отрицательная между ЛП-IgA и фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,43$; $p < 0,05$).

Обсуждение результатов. У больных ИБС при нарастании тяжести СН независимо от наличия диабета отмечается увеличение уровней ЛПИК, которые включают антитела IgA класса. Особенностью изменений этого типа ЛПИК у больных с диабетом явился их более высокий уровень при начальных проявлениях СН. Наиболее специ-

фической чертой прогрессирования СН у больных диабетом оказалось повышение при выраженной СН ещё одного типа ЛПИК – с антителами IgG. В качестве подтверждения значимости ЛПИК в прогрессировании СН можно рассматривать выявленные корреляции между их концентрациями и биохимическими и клинко-инструментальными показателями наличия и тяжести СН – уровнем NT-proBNP, суммой баллов по ШОКС, фракцией выброса левого желудочка. При этом у больных диабетом тяжесть клинического состояния, степень повышения NT-proBNP, по-видимому, определяются систолической функцией левого желудочка в меньшей степени, чем у больных без диабета. Обращает на себя внимание тот факт, что несмотря на повышение ЛП-IgA и при начальной СН взаимосвязи этого типа ЛПИК с NT-proBNP, суммой баллов по ШОКС, фракцией выброса левого желудочка выявлены только при III–IV ФК СН у больных как без диабета, так и с диабетом, в то время как при диабете ЛП-IgG коррелировали с этими маркерами у всех больных.

ЛПИК, как и свободные антитела к модифицированным ЛПНП, рассматриваются в качестве маркера модифицированных ЛПНП [8]. Как установлено в ряде исследований, окисленно модифицированные ЛПНП и антитела к ним коррелируют с тяжестью СН и являются предикторами необходимости госпитализации и смертнос-

ти [5, 6, 11]. При этом авторы рассматривают окисленно модифицированные ЛПНП и антитела к ним в качестве высокочувствительного маркера оксидативного стресса, а повышение их уровней и прогностическую информативность как доказательство значимости оксидативного стресса в патогенезе СН.

Однако образование антител к модифицированным ЛПНП имеет важное значение и с точки зрения патофизиологии. Патогенетический потенциал антител полностью реализуется при образовании ЛПИК и зависит от их изотипа. ЛПИК с антителами IgG класса, увеличение которых в циркуляции выявлено нами у больных диабетом, обладают провоспалительными свойствами и могут приводить к активации моноцитов с последующей секрецией цитокинов, генерацией кислородных радикалов, активацией матриксных металлопротеиназ, индукцией NO-синтазы и к непосредственному повреждению эндотелия [8, 12]. Посредством этих механизмов иммунные комплексы могут способствовать снижению сократимости и ремоделированию миокарда, дисфункции эндотелия и, таким образом, прогрессированию СН.

У антител к окисленно модифицированным ЛПНП класса IgM предполагают наличие протективных свойств. Антитела IgM класса к окисленным ЛПНП могут существовать в форме естественных антител, которые распознают эпитопы, специфические для окисления. Антитела IgM могут ингибировать захват и процессинг модифицированных ЛПНП антигенпродуцирующими клетками, необходимый для продукции IgG антител [8, 13, 14]. Однако протективные свойства IgM антител к ЛПНП не нашли пока окончательного подтверждения и являются предметом дискуссии. В нашем исследовании существенных изменений ЛП-IgM не выявлено.

ЛПИК с IgA антителами, по-видимому, обладают провоспалительным потенциалом, способны индуцировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы и продукцию избыточных количеств оксида азота [15]. Согласно результатам финского популяционного когортного исследования, вклю-

чавшего 1039 человек, титры IgA антител к окисленным ЛПНП позитивно коррелировали с уровнем глюкозы крови и инсулина натощак и негативно с индексом чувствительности к инсулину [16]. В этом исследовании установлено, что у больных сахарным диабетом 2-го типа титры IgA антител к окисленным ЛПНП были значимо выше, чем у лиц без диабета, а высокие уровни IgA антител к окисленным ЛПНП были независимым фактором риска сахарного диабета 2-го типа. В этой связи нельзя исключить, что установленное нами существенное повышение ЛП-IgA у больных без диабета при выраженной СН до уровня, даже несколько превышающего таковой у больных с диабетом, может быть одним из факторов высокого риска развития диабета при СН.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца как с СД 2-го типа, так и без него нарастание тяжести сердечной недостаточности ассоциируется с увеличением уровней ЛП-IgA. Особенностью изменений этого типа липопротеинсодержащих иммунных комплексов при диабете явился их более высокий уровень, чем у больных без диабета, при начальных проявлениях сердечной недостаточности. Специфической чертой прогрессирования сердечной недостаточности у больных диабетом оказалось повышение липопротеинсодержащих иммунных комплексов с антителами класса IgG.

2. У больных диабетом уровни ЛП-IgG положительно коррелировали с NT-proBNP, тяжестью клинического состояния по шкале оценки клинического состояния и негативно соотносились с фракцией выброса левого желудочка. Аналогичные взаимосвязи ЛП-IgA с этими показателями выявлены только при сердечной недостаточности III–IV ФК как у больных с диабетом, так и без него.

3. При сердечной недостаточности у больных диабетом тяжесть клинического состояния, повышение NT-proBNP ассоциируются со снижением фракции выброса левого желудочка в меньшей степени, чем у больных без диабета.

Список литературы

1. Kamalesh M. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39505 subjects / M. Kamalesh, T. J. Cleophas // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 305–309.
2. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure / M. R. MacDonald, M. C. Petrie, N. M. Hawkins [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 10. – P. 1224–1240.
3. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review / L. Zhou, W. Deng, L. Zhou [et al.] // Curr. Diabetes Rev. – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 171–184.

4. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ишемической болезнью сердца при прогрессировании сердечной недостаточности / С. А. Серик, В. И. Волков, Т. А. Ченчик, Э. Н. Сердобинская-Канивец // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 35–41.
5. Antibodies to oxidized LDL as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / G. Charach, J. George, A. Afek [et al.] // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 770–774.
6. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure / J. George, D. Wexler, A. Roth [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 58–62.
7. Серик С. А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа / С. А. Серик, В. И. Волков, Т. А. Ченчик // Укр. терапев. журн. – 2008. – № 1. – С. 19–23.
8. Lopes-Virella M. F. Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL / M. F. Lopes-Virella, G. Virella // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 134, № 1. – P. 55–65.
9. Беленков Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М.: Media Medica, 2001. – 266 с.
10. Серик С. А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена / С. А. Серик // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 5. – С. 36–40.
11. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure / T. Tsutsui, T. Tsutamoto, A. Wada [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 957–962.
12. Jancar S. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm / S. Jancar, M. Sanchez Crespo // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 48–55.
13. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease / P. Gounopoulos, E. Merki, L. F. Hansen [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2007. – Vol. 55, № 6. – P. 821–837.
14. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis / E. Matsuura, K. Kobayashi, M. Tabuchi [et al.] // Prog. Lipid. Res. – 2006. – Vol. 45, № 6. – P. 466–486.
15. Nitric oxide production in renal cells by immune complexes: Role of kinases and nuclear factor-kappaB / C. Gomez-Guerrero, O. Lopez-Franco, Y. Suzuki [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 62, № 6. – P. 2022–2034.
16. High plasma immunoglobulin (Ig) A and low IgG antibody titers to oxidized low-density lipoprotein are associated with markers of glucose metabolism / M. Sampi, M. Veneskoski, O. Ukkola [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 2467–2475.

С.А. Серик

ЛИПОПРОТЕЇНВІСНІ ІМУННІ КОМПЛЕКСИ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

У хворих як із цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього наростання тяжкості серцевої недостатності асоціювалося зі збільшенням рівнів ліпопротеїнівмісних імунних комплексів (ЛПІК) з IgA антитілами. Специфічною рисою прогресування серцевої недостатності у хворих на діабет виявилось підвищення ЛПІК з антитілами класу IgG. У хворих на діабет рівні ЛПІК з IgG антитілами позитивно корелювали з рівнем N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), сумою балів за шкалою оцінки клінічного стану хворих на серцеву недостатність і негативно співвідносились із фракцією викиду лівого шлуночка.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, імунний комплекс, мозковий натрійуретичний пептид, фракція викиду лівого шлуночка.

S.A. Serik

LIPOPROTEIN-CONTAINING IMMUNE COMPLEXES IN HEART FAILURE PROGRESSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Both in diabetic and non-diabetic patients increasing of the heart failure severity was associated with the increase of LP-IC with IgA antibodies levels. In contrast to non-diabetic patients the features of heart failure progression in patients with diabetes mellitus was the substantial elevation of serum level of LP-IC with IgG antibodies. In diabetic patients LP-IC with IgG antibodies positively correlated with N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), the sum score of the scale of evaluation of clinical state in chronic heart failure, and negatively related to left ventricular ejection fraction.

Key words: ischemic heart disease, immune complexes, brain natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction.

Поступила 18.06.10

УДК 616.131-008.331.1-071

**К.П. Жарко, О.С. Бильченко, В.А. Клапоух,
Е.А. Красовская, З.В. Михайлова**

**Харьковский национальный медицинский университет
КУОЗ ОКБ ЦЭМП и МК**

ПЕРВИЧНАЯ ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ЛЁГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

Обсуждены проблемы первичной лёгочной гипертензии (ПЛГ). Показаны патогенез, результаты гистологических и иммунологических исследований сосудов при ПЛГ. Описаны основные клинические симптомы болезни. Подробно представлены истории болезни двух больных ПЛГ.

Ключевые слова: *первичная лёгочная гипертензия, одышка, лёгочное сердце, правожелудочковая недостаточность.*

Первичная лёгочная гипертензия (ПЛГ) – редкое тяжёлое заболевание, характеризующееся повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии. Это заболевание – самостоятельное, в отличие от вторичной лёгочной гипертензии, возникающей как осложнение различных болезней органов дыхания и кровообращения. Причины возникновения неизвестны. Возможно ПЛГ имеет генетические основы. В ряде случаев это семейное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. Исследователи Англии, США ПЦР-диагностикой выявили наличие в тканях лёгочных артерий у больных ПЛГ антитела вируса человеческого герпеса 8-го типа (ВЧГ-8), который является причиной опухоли-саркомы Капоши. В то же время в группе больных вторичной лёгочной гипертензией антитела к ВЧГ-8 ни у одного больного не были найдены.

При гистологическом и иммунологическом исследовании поражение сосудов при ПЛГ поразительно напоминает картину поражения кожи при саркоме Капоши. Исследования на животных и человеке показали, что в большинстве случаев ПЛГ пусковым фактором служит повреждение эндотелия лёгочных сосудов, что ведет к нарушению регуляции сосудистого тонуса. В связи с эндотелиальной дисфункцией нарушается образование вазоактивных медиаторов, таких как оксид азота, простагландин, а также вазоконстрикторы (эндотелин-1). Это способствует вазоконстрикции сосудов, активации тромбоцитов и тромбозу. Постепенно

происходит трансформация средних и мелких лёгочных артерий, разрастание и утолщение внутренней выстилки этих сосудов с прогрессирующим сужением их просвета. В результате структурных изменений лёгочных артерий постепенно повышается давление, то есть развивается лёгочная гипертензия, которая приводит к гипертрофии правого желудочка. На ранних стадиях болезни, несмотря на резкое повышение давления в лёгочной артерии, функция сердца остаётся в пределах нормы. Давление заклинивания в лёгочной артерии очень долго остаётся в норме. Оно начинает расти, когда гипертрофированная межжелудочковая перегородка выпячивается в левый желудочек и нарушает его диастолическое наполнение. Длительная перегрузка правого желудочка сопровождается постепенным снижением его насосной функции – правожелудочковой недостаточности. В тяжёлых случаях возникают рестриктивные нарушения в лёгких.

Диагноз ПЛГ ставят поздно, когда появляются признаки тяжёлой лёгочной гипертензии. Патогномоничных клинических симптомов ПЛГ нет. Диагноз может быть установлен только тогда, когда исключены вторичные причины лёгочной гипертензии, такие как врождённые пороки сердца, митральный стеноз, паренхиматозные заболевания лёгких, тромбоэмболическая болезнь, синдром нарушенного дыхания во время сна, лёгочные васкулиты, применение различных препаратов и субстанций (анорексигенные препараты, L-триптофан, токсическое рисовое масло, кокаин).

© К.П. Жарко, О.С. Бильченко, В.А. Клапоух и др., 2011

Основной симптом ПЛГ – одышка. Она нарастает медленно и в течение длительного времени остаётся единственным проявлением заболевания. Другие характерные симптомы – давящие боли за грудиной, по видимому, из-за ишемии миокарда правого желудочка, обмороки, предобморочные состояния, отёки. У части больных повторяются пароксизмы одышки, которую объясняют проявлением лёгочно-гипертонического криза.

Последние семь лет под нашим наблюдением находятся двое больных с ПЛГ.

Первое наблюдение. Больной Б., 52 лет, находился в пульмонологическом отделении Харьковской ОКБ с 29.10 по 30.11.04 г. по поводу тяжёлой правожелудочковой недостаточности. В 1985 г. при поступлении на работу в пожарную охрану медицинской комиссией на ЭКГ была зарегистрирована гипертрофия правого желудочка. С 1994 г. постепенно стала нарастать инспираторная одышка, с 2000 г. присоединилась правожелудочковая недостаточность, которая стала быстро прогрессировать. Больной был консультирован кардиологом Института терапии, поликлиники ОКБ, по заключению которых генез сердечной недостаточности требует уточнения в условиях стационара.

При поступлении в пульмонологическое отделение ОКБ состояние больного было крайне тяжёлым: интенсивная одышка – передвигался с трудом. Выраженная правожелудочковая недостаточность: акроцианоз, набухание яремных вен, анасарка (массивные отёки нижних конечностей, поясничной области, брюшной стенки, правосторонний гидроторакс, асцит). В предсердечной области обширный сердечный толчок, пульсация правого желудочка в эпигастрии, пульсация лёгочного ствола во II межреберье слева от грудины. Интенсивный акцент и раздвоение II тона над лёгочной артерией, прослушивались различного тембра и продолжительности систолический шум на верхушке сердца с иррадиацией в левую подмышечную и подлопаточную области, а также систолический шум на трёхстворчатом клапане с распространением на область грудины. Определялась мерцательная аритмия с частотой сердечных сокращений 100–120 уд./мин и дефицитом пульса 15–20 уд./мин. Артериальное давление – 110/60 мм рт. ст. Больших размеров печень и селезёнка, плотные, безболезненные.

Клинический анализ мочи, крови, показатели липидного, электролитного, белко-

вого обменов, трансаминазы, мочевины, креатинин крови были в пределах нормы. Была нарушена билирубинообразовательная функция печени (билирубин общий 68,3 мкмоль/л; свободный 17,6 мкмоль/л).

ЭКГ: мерцание предсердий, гипертрофия и систолическая перегрузка правого желудочка. Компьютерная спирография: значительные нарушения функции лёгких по смешанному типу (ЖЕЛ 42 %; ОФВ₁ 35 %). Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: лёгочный рисунок обогащён (гиперволемиа), справа в плевральной полости жидкость до II ребра. Корни лёгких расширены, малоструктурны (гипертензия). В периферических отделах лёгочный рисунок обеднён, по левому контуру сердечно-сосудистой тени за счёт расширения ствола лёгочной артерии значительно проступает вторая дуга сердца.

УЗИ сердца: значительная дилатация правых отделов сердца, ствола лёгочной артерии (лёгочная гипертензия), признаки недостаточности митрального и трёхстворчатого клапанов.

Следовательно, у больного определялись лёгочная гипертензия и хроническое лёгочное сердце с тяжёлой правожелудочковой недостаточностью, кардиальным циррозом печени. Клинически и по данным дополнительных методов исследования у больного были исключены заболевания, протекающие с лёгочной гипертензией (вторичной), а именно пороки сердца, паренхиматозные и интерстициальные поражения лёгких (ХОЗЛ, фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, тромбозы и др.). Учитывая это обстоятельство, а также клиническую картину и результаты дополнительных методов исследования, у больного можно было предполагать ПЛГ. Больному была проведена терапия строфантином, мочегонными, кардиопротекторными средствами, антикоагулянтами. Для снижения давления в лёгочной артерии больной принимал молсидомин, а затем амлодил (амлонг).

К концу курса лечения состояние больного существенно улучшилось: исчез отёчный синдром, при умеренной ходьбе одышка не беспокоила больного, наступило урежение ритма сердца, в предсердечной области шумы не прослушивались, нормализовалась билирубинообразовательная функция печени. Также отмечена положительная динамика ультразвуковых показателей, что, по видимому, можно объяснить некоторым снижением давления в лёгочной артерии (табл. 1).

Таблица 1. Показатели УЗИ сердца больного до и после лечения

Показатель	В норме	До лечения	После лечения
Левое предсердие, мм	2,69	60	48
Левый желудочек, мм	33	Небольших размеров	Обычных размеров
Фракция выброса, %	64±4	75	83
Ударный объём, мл	70±5	33	54
Правое предсердие, мм	33	Гигантских размеров	Гигантских размеров
Правый желудочек, мм	30	Значительно дилатирован	Значительно дилатирован
Ствол лёгочной артерии, мм	26	32	32
Регургитация в полость предсердия, степень			
левого	—	3-я	2-я
правого	—	4-я	3-я

Изменение размера левого предсердия после лечения, скорее всего, обусловлено уменьшением шунтирования крови по артериовенозным анастомозам в левое предсердие в связи со снижением давления в лёгочной артерии.

В течение последних семи лет больной постоянно принимает амлодил 5 мг 1 раз или молсидомин, кроме того, дигоксин, антикоагулянты (аспекард), периодически мочегонные средства и кардиопротекторы. Больной активный, симптомы хронической правожелудочковой недостаточности умеренно выражены. Временами у больного развиваются приступы удушья – инспираторной одышки по ночам в течение нескольких часов, во время которой он принимает вынужденное сидячее положение. При увеличении дозы молсидомина, внутривенного введения 2%-ного раствора эуфиллина, лазикса одышка постепенно исчезает.

По литературным данным, у больных ПЛГ могут возникать гипертонические кризы малого круга кровообращения, интерстициальный отёк лёгких, что, по-видимому, имело место у наблюдаемого нами больного.

Второе наблюдение. Больной Н., 37 лет, житель Афганистана. Поступил в пульмонологическое отделение ОКБ 19.01.06 г. в крайне тяжёлом состоянии по поводу интенсивной одышки, синкопальных приступов.

Анамнез заболевания: с 20-летнего возраста эпизодически беспокоила одышка с изменением окраски кожи – «чёрного» цвета. Последние пять лет одышка отмечалась при небольшой физической нагрузке, при-

соединились давящие боли за грудиной, головокружение, кратковременные обмороки, отёки нижних конечностей, постепенно увеличивался вес. Неоднократно лечился в Пакистане (проводилось кровопускание, аутогемотерапия), дважды (2004–2005 гг.) в Институте сердца г. Дели (Индия).

Анамнез жизни: работал шофёром. Имел шестерых детей, двое из которых умерли сразу при рождении, третий мальчик скончался внезапно в возрасте одного года.

Объективно: больной беспокойный, часто меняет положение в постели из-за выраженной одышки. Тяжёлая правожелудочковая недостаточность: анасарка (массивные отёки нижней половины туловища, асцит), акроцианоз. Число дыханий в 1 мин – 26. В подлопаточных областях на фоне ослабленного везикулярного дыхания много звучных и незвучных мелкопузырчатых хрипов. Границы сердца расширены в поперечнике. Интенсивный акцент II тона на лёгочной артерии. Над всей предсердечной областью прослушивался продолжительный дующий систолический шум. Пульс малого наполнения, 120 уд./мин, АД 90/60 мм рт. ст. Печень больших размеров, плотная.

В клиническом анализе крови: Нв 175 г/л, эритроциты $5,4 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцитарная формула в пределах нормы. В моче изменения не определялись. Электролиты, сахар крови, трансаминазы, мочевины, креатинин, липиды крови были в пределах нормы.

ЭКГ: «Р-pulmonale», гипертрофия и перегрузка правого желудочка.

УЗИ сердца (табл. 2): выраженная дилатация правых отделов сердца, значительное

Таблиця 2. Показатели УЗИ сердца больного Н.

Показатель	До лечения		После лечения	
	26.05.04	18.01.06	10.02.06	22.06.06
Левое предсердие, мм		41	41	41
Левый желудочек, КДР/КСР, мм	34/20	36/22	36/21	42/25
Ударный объём, мл		38	40	52
Фракция выброса, %		70	74	66
Правое предсердие, мм		Значительно увеличено 70	52	45
Правый желудочек, КДР, мм	49	Значительно расширен 50	Дилатирован 46	Расширен 45
Толщина МПЖ в диастолу, мм	17	17	13	13
Ствол лёгочной артерии, мм		43	34	34

расширение ствола лёгочной артерии с выраженными признаками лёгочной гипертензии и недостаточностью полулунного клапана лёгочной артерии, признаки относительной недостаточности трёхстворчатого клапана, гепатоспленомегалия.

Рентгенограмма лёгких: лёгочный рисунок усилен, обогащён. Корни малоструктурные, застойные. Синусы свободные, сердце митральной конфигурации.

Учитывая клиническую картину, данные дополнительных методов исследования, а также отсутствие проявлений вторичной лёгочной гипертензии, диагностировали ПЛГ, хроническое лёгочное сердце с тяжёлой правожелудочковой недостаточностью. Больному проводили лечение цефалоспорином, строфантин, эуфиллином, фраксипарином, мочегонными. При добавлении к терапии молсидомина, а затем амлодила 5 мг 1 раз в день в течение нескольких дней суточный диурез был 4,5–6,5 л. За 10 дней вес больного уменьшился на 27 кг (при поступлении вес 135 кг, до ухудшения состояния был 95 кг), выделилось 55 л жидкости (суточный диурез измерялся тщательно ежедневно). К концу месячного курса лечения одышка исчезла. Наступило урежение ритма сердца до 70–80 уд./мин, АД было 115/75 мм рт. ст. В предсердечной области исчез систолический шум трикуспидальной недостаточности.

При рентгенологическом исследовании уменьшились застойные явления в лёгких. По данным компьютерной спирографии, существенно улучшились показатели функции внешнего дыхания. По-видимому, у больного развились необратимые морфологические изменения лёгочной ткани вследствие

поражения сосудистого русла малого круга и застойных явлений в лёгких.

Особенно выраженная положительная динамика констатируется с помощью УЗИ сердца, а именно уменьшение правых отделов сердца, трикуспидальной недостаточности (табл. 2).

Перед выпиской больного из стационара родственники представили выписку из истории болезни Института сердца (г. Дели). В этом лечебном учреждении больному были проведены следующие исследования: газовый состав крови: напряжение кислорода и углекислоты в пределах нормы, коронарография: изменения не выявлены. Показатели функции внешнего дыхания соответствовали данным, полученным в ОКБ. Определялись значительное увеличение правого желудочка, межжелудочковой перегородки, существенная трикуспидальная недостаточность, недостаточность клапана лёгочной артерии. Давление в правом желудочке было 125 мм рт. ст. В г. Дели также была диагностирована ПЛГ, проводилось лечение фуросемидом, лоприлом, серофло, астапином, ципробамом.

После выписки из ОКБ на протяжении четырёх месяцев больной находился под амбулаторным наблюдением, продолжал приём амлодила 5 мг 1 раз в день или молсидомина, аспикарда. Состояние больного оставалось удовлетворительным, признаки правожелудочковой недостаточности не определялись. По данным УЗИ с доплерографией сердца, проведённым в феврале и июне 2006 г., данных о стенозе и недостаточности лёгочной артерии не выявлено. Регургитация крови в области устья лёгочной артерии не определялась, существенно

уменьшилась трикуспидальная. Максимальный систолический градиент давления между правым желудочком и предсердием – 37,2 мм рт. ст. Давление в правом желудочке – 49 мм рт. ст.

Больному было рекомендовано продолжить лечение на родине (приём вазодилаторов, антагонистов кальция, антикоагулянтов, молсидомина).

Итак, в наших наблюдениях основной жалобой больных ПЛГ были инспираторная одышка, давящие боли за грудиной, синкопальные приступы. ПЛГ протекала с тяжелой правожелудочковой недостаточностью. У второго больного симптомы застоя

в большом кругу кровообращения полностью исчезли, а у первого больного существенно уменьшились и сохраняются на этом уровне на протяжении трёх лет на фоне проводимой терапии. Кроме того, у первого больного периодически повторяются гипертонические кризы в малом круге кровообращения.

Таким образом, ПЛГ может быть заподозрена путём исключения всех других причин лёгочной гипертензии. Диагностика ПЛГ в развернутой стадии возможна на основании клинико-инструментальных исследований с применением неинвазивного определения давления в лёгочной артерии, правом желудочке.

Список литературы

1. Амосова Е. Н. Хроническое лёгочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм / Е. Н. Амосова, Л. Ф. Коноплева // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 1. – С. 29–33.
2. Беленков Ю. Н. Первичная лёгочная гипертензия / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова. – М.: Медицина, 1999. – 144 с.
3. Карведилол в лечении больных первичной лёгочной гипертензией: влияние на тяжесть сердечной недостаточности, степень лёгочной гипертензии / Н. Л. Иродова, Т. Л. Красникова, В. П. Масенко [и др.] // Терап. архив. – 2002. – 74 (8). – С. 30–35.
4. Факторы, определяющие прогноз у больных с первичной лёгочной гипертензией / Н. А. Минова, И. Е. Чазова, Ю. Н. Беленков [и др.] // Практикующий врач. – 1990. – № 15 (2). – С. 13–14.
5. Нетяженко В. З. Сучасні підходи до лікування легеневої артеріальної гіпертензії / В. З. Нетяженко, О. М. Барна // Мистецтво лікування. – 2005. – № 3 (017). – С. 54–61.
6. Чазова И. Е. Современные подходы к лечению лёгочного сердца / И. Е. Чазова // Рос. мед. журн. – 2000. – № 8 (2). – С. 83–86.
7. Чазова И. Е. Первичная лёгочная гипертензия, вопросы, требующие ответа / И. Е. Чазова, В. Ю. Мареев // Терап. архив. – 1994. – № 3. – С. 77–80.
8. Channick R. N. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension / R. N. Channick, S. W. Newhart // Chest. – 1996. – Vol. 109. – P. 1545–1549.
9. Norbert F. Первичная лёгочная гипертензия, вызванная вирусом герпеса / F. Norbert, V. Voelke // New England J. Med. – 2000. – Vol. 2. – P. 18.
10. Fishman Ed. A. Pulmonary circulation / USA, Pensilvania press, 1990, 551 p.
11. Palevsky H. The management of primary pulmonary hypertension / H. Palevsky, A. Fishman // JAMA. – 1991. – Vol. 265 (8). – P. 1014–1020.
12. Rubin L. Primary pulmonary hypertension / L. Rubin // Chest. – 1993. – Vol. 104. – P. 236–250.

К.П. Жарко, О.С. Більченко, В.А. Клапоух, К.О. Красовська, З.В. Михайлова

ПЕРВИННА ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ

Обговорені проблеми первинної легеневої гіпертензії (ПЛГ). Представлений патогенез, гістологічні та імунологічні дослідження судин при ПЛГ. Описані основні клінічні симптоми хвороби. Докладно описані історії хвороб двох хворих на ПЛГ.

Ключові слова: первинна легенева гіпертензія, задишка, легеневе серце, правошлуночкова недостатність.

K.P. Zharko, O.S. Bilchenko, V.A. Klapouch, K.A. Krasovskaya, Z.V. Mikhailova

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION AND RIGHT VENTRICULAR FAILURE

Problems of primary pulmonary hypertension were discussed (PPH). Pathogenesis, histological and immunological researches of vessels in PPH were described. Clinical symptoms were also described. Two case disease of PPH were defined in details.

Key words: primary pulmonary hypertension, dyspnea, pulmonary heart, right ventricular failure.

Поступила 11.01.11

УДК 616.366.-002.-036.12-008.847.9:577.125.8

Л.М. Пасиешвили, Е.Н. Карташова

Харьковский национальный медицинский университет

РОЛЬ ЛЕПТИНЕМИИ, ЛИПИДНОГО И КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БЕСКАМЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

У больных хроническим бескаменным холециститом и ожирением исследовано содержание лептина, состояние кальциевого и липидного обмена. Установлено, что повышение уровня лептина связано с атерогенным профилем липидов и гипокальциемией, что способствует прогрессированию билиарной патологии на фоне ожирения.

Ключевые слова: хронический холецистит, лептин, ожирение, гипокальциемия.

Всемирная организация здравоохранения, подводя итоги изучения распространённости отдельных нозологических форм среди населения планеты, определила приоритетные направления в их исследовании. Особое внимание было уделено проблеме ожирения, которое в настоящее время рассматривают как эпидемию XX ст. По данным ВОЗ, распространённость ожирения в Европейском регионе достигает огромных величин, а по прогнозам исследователей к 2025 г. избыточная масса тела будет регистрироваться у 50 % населения Земли. Затраты на лечение таких больных составляют от 2 до 8 % от общих затрат здравоохранения. Ожирение влияет на общую заболеваемость и смертность населения, при этом как причина таких последствий оно регистрируется более чем в 10 % случаев [1–3].

В нашей стране только 15 % взрослого населения имеют нормальную массу тела, а распространённость ожирения у лиц старше 45 лет составляет 52 %.

Избыточная масса тела и ожирение стали причинами увеличения числа больных с ГЭРБ, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ИБС [4]. Совокупность проявлений названных заболеваний объединена понятием метаболический синдром, который регистрируется у трети населения планеты.

Наличие ожирения, провоцирующего клинические проявления многих заболева-

ний, послужило основанием к проведению исследований, определяющих его влияние на многие виды обменов, состояние свёртывающей системы крови, сосудистого русла и ряда других. Его негативное влияние на качество жизни явилось поводом к разработке лечебных мероприятий и схем терапии у таких больных.

Существенно влияет ожирение и на заболевания пищеварительного тракта. Так, около 50 % населения с избыточной массой тела имеют ГЭРБ [1]; более 27 % в возрасте до 50 лет – желчнокаменную болезнь, а у лиц старших возрастных групп она встречается более чем в 45 % случаев [5].

Целью данной работы было изучение влияния избыточной массы тела и ожирения на течение хронического бескаменного холецистита и отдельные показатели гомеостаза.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 62 больных (20 мужчин и 42 женщины) с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и абдоминальным ожирением (АО) в возрасте от 23 до 56 лет. Ожирение 1-й степени регистрировали в 17 случаях (27,4 %); 2-й степени – в 45 (72,6 %). Длительность анамнеза по ХБХ составила от 5–6 мес до 10 лет (в большинстве случаев – до 5 лет – 66,1 %). Группа сравнения (20 больных с изолированным ХБХ) была полностью репрезентативна основной группе по возрасту, полу и длительности анамнеза. Нормативные показатели биохимических

© Л.М. Пасиешвили, Е.Н. Карташова, 2011

исследований были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Диагноз устанавливали на основании жалоб больных, анамнеза заболевания, данных объективного, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Степень ожирения определяли путём оценки антропометрических показателей: индекса массы тела (ИМТ), объёма талии (ОТ), объёма бёдер (ОБ) и отношения ОТ/ОБ (ИТБ), согласно критериям International Diabetes Federation (IDF, 2005).

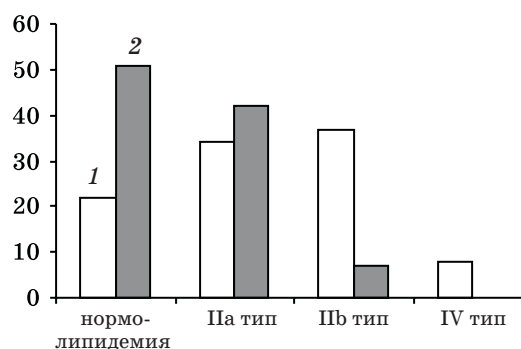
Биохимические исследования включали определение показателей функциональных проб печени (аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина и его фракций), уровня общего и ионизированного кальция крови, глюкозы крови, проведение глюкозотолерантного теста (по показаниям), изучение протеинограммы. Изучали липидный спектр крови – общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), бета-липопротеиды (β -ЛП), триглицериды (ТГ); подсчитывали коэффициент атерогенности (КА). Уровень лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (наборы Diagnostics Systems Laboratories Inc. – DSL-10-23100 человеческого иммуносорбента).

Цифровые данные статистически обрабатывали.

Результаты и их обсуждение. В группах пациентов с ХБХ была проанализирована частота различных видов дислипидотемий с использованием критериев, изложенных в рекомендациях Объединённой рабочей группы Европейских Сообществ 1998 г. [6]. Нормолипидемия была обнаружена у 50 % лиц с ХБХ без ожирения и у 19,3 % больных ХБХ с ожирением. Изолированная гиперхолестеринемия (IIa тип ДЛП по классификации Фридериксона) была выявлена у 33,9 % больных ХБХ с ожирением и у 40 % больных ХБХ с нормальным весом. Комбинированная гиперлипидемия (IIb тип ДЛП) встречалась у 38,7 % больных основной группы и у 10 % пациентов контрольной группы; IV тип ДЛП (изолированная гипертриглицеридемия) был выявлен только в группе пациентов с ожирением в 8,1 % случаев (рисунок).

Таким образом, наличие абдоминального ожирения у больных ХБХ чаще ($p < 0,05$) было связано с комбинированной гиперли-

пидемией, которая имеет ряд атерогенных характеристик. Это, в частности, высокая концентрация ХС, ЛПНП и ТГ при низком содержании ЛПВП, что может рассматриваться как один из факторов формирования метаболического синдрома. Известно, что при атерогенных дислипидемиях изменения метаболизма липидов носят системный характер и сопровождаются нарушением синтеза жёлчи в гепатоцитах и её вывода из печени, активацией перекисного окисления липидов, подавлением активности ретикулоэндотелиальной системы. Так, основой развития дислипидемии является нарушение функционального состояния печени с изменением липидного обмена на уровне гепатоцитов [6].



Частота различных видов дислипидотемий у больных ХБХ с ожирением (1) и с нормальной массой тела (2)

Сравнительно недавно было установлено, что жировую ткань можно рассматривать как эндокринную железу, продуцирующую белковый гормон лептин [7, 8]. Лептин регулирует энергетический гомеостаз организма, воздействуя главным образом на липидный обмен [4, 5], влияет на репродуктивную функцию [2, 9] и проявляет другие важные биологические эффекты. Также показано, что лептин является сильным ингибитором остеогенеза в организме, поскольку он отключает синтез серотонина в определённых нейронах ствола мозга [10, 11].

Нами было проанализировано содержание лептина в обеих группах пациентов и установлено, что у больных ХБХ с ожирением показатели достоверно отличались от контроля ($p < 0,01$). Отмечалась положительная корреляция между концентрацией общего сывороточного ХС и уровнем лептина ($p < 0,05$), таблица.

Установлено, что в группе больных с ХБХ и ожирением высокий уровень лептина ассоциирован с более высоким уровнем

*Уровень лептина, общего кальция и показатели липидного спектра крови
у обследованных пациентов*

Показатель	Обследованные лица		
	с ХБХ и ожирением	с ХБХ и нормальным весом	контроль
Лептин, мг/мл	35,74±3,21	7,31±0,87	6,74±0,93
Общий холестерин, ммоль/л	6,45±0,12	5,83±0,17	5,30±0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,68±0,05	1,47±0,06	1,90±0,06
ЛПНП, ммоль/л	2,85±0,10	3,53±0,15	2,03±0,15
Общий кальций, ммоль/л	2,20±0,01	2,31±0,02	2,62±0,03

ХС и ЛПНП, а также более низким уровнем кальция крови, что подтверждает связь между гиперлептинемией, ожирением, атерогенным профилем липидов и косвенно свидетельствует об угнетении остеогенеза у лиц с повышенным уровнем лептина.

Выводы

1. Течение хронического холецистита на фоне ожирения характеризуется наличием изменений в липидном обмене – формируются атерогенная дислипидемия.

2. В группе пациентов с хроническим бескаменным холециститом и ожирением по сравнению с группой пациентов с нор-

мальной массой тела отмечается повышение уровня лептина на фоне снижения уровня кальция крови и повышения уровня липидов крови.

Выявленные клинико-лабораторные различия течения хронического бескаменного холецистита у лиц с ожирением и нормальной массой диктуют необходимость дифференцированного подхода при выборе способов коррекции выявленных нарушений.

Перспективным можно считать дальнейшее исследование путей коррекции липидного и кальциевого обмена у данной категории больных для предупреждения возможных отдалённых осложнений.

Список литературы

1. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 456 с.
2. Huang L. Leptin: a multifunctional hormone / L. Huang, C. Li // Cell. Res. – 2000. – V. 10. – P. 81–92.
3. Zemel M. B. Calcium modulation of hypertension and obesity: Mechanisms and implications / M. B. Zemel // J. Am. College of Nutrition. – 2007. – V. 20. – P. 428S–435S.
4. Bray G. A. Contemporary diagnosis and management of obesity and the metabolic syndrome. Third. Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care, Co. – 2003. – P. 328.
5. Calcium intake and body weight / K. M. Davies, R. P. Heaney, R. R. Recker [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 85. – P. 4635–4638.
6. Караченцев Ю. И. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях / Ю. И. Караченцев, Н. А. Кравчун. – Харьков: Прапор, 2008. – 224 с.
7. Пасиешвили Л. М. Роль заболеваний пищеварительного тракта в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л. М. Пасиешвили, Л. Н. Бобро // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 12–17.
8. Поворознюк В. В. Кальций и остеопороз: современный взгляд на проблему / В. В. Поворознюк // Здоров'я України. – 2002. – № 3. – С. 37.
9. Flier J. S. Obesity / J. S. Flier // Harrison's Endocrinology, 17th Ed. McGraw-Hill Professional, 2006. – 563 p.
10. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов, С. Д. Шепелева // Терап. архив. – 2003. – № 8. – С. 51–55.
11. Recent developments in calcium-related obesity research. / G. C. Major, J-P. Chaput, M. Ledoux [et al.] // Obesity reviews: an official J. International Association for the Study of Obesity. – 2008. – V. 9 (5). – P. 428–45.

Л.М. Пасієшвілі, К.М. Карташова

РОЛЬ ЛЕПТИНЕМІЇ, ЛІПІДНОГО Й КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО БЕЗКАМ'ЯНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

У хворих на хронічний безкам'яний холецистит з ожирінням досліджено вміст лептину, стан кальцієвого й ліпідного обміну. Виявлено, що підвищення рівня лептину пов'язане з атерогенним профілем ліпідів та гіпокальціємією, що сприяє прогресуванню біліарної патології на тлі ожиріння.

Ключові слова: *хронічний холецистит, лептин, гіпокальціємія, ожиріння.*

L.M. Pasieshvili, K.M. Kartashova

LEPTIN LEVEL AND DISORDERS OF CALCIUM AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS AND OBESITY

The paper examined the status of leptin level, calcium and lipid metabolism in patients with chronic noncalculous cholecystitis and obesity. It was found that changes in leptin level are associated with atherogenic lipid profile and hypocalcaemia in patients with obesity and contribute to the deepening of biliary pathology.

Key words: *chronic cholecystitis, leptin, hypocalcaemia, obesity.*

Поступила 02.09.10

УДК 616.379-008.64:616.36-036]-008.9

*О.О. Бабичева**Харківський національний медичний університет*

ВПЛИВ ДИСБАЛАНСУ ВУГЛЕВОДНОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ НА ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

При обстеженні 120 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу виявлені зміни вуглеводного та білкового обміну в сироватці крові, які сприяли порушенню функціонального стану печінки, прогресуванню неалкогольного стеатозу, що у свою чергу погіршувало перебіг цукрового діабету і сприяло розвитку ускладнень. Вірогідні зміни вуглеводного обміну мали кореляційний зв'язок зі змінами білкового обміну, що сприяло формуванню неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, вуглеводний обмін, білковий обмін, функціональний стан печінки.

За даними Міжнародної федерації діабету, у світі 314 млн осіб мають «предіабет», і за прогнозами через 15 років їх число збільшиться в 1,5 рази і складе близько 500 млн [1, 2].

За даними ВООЗ, у 2007 р. налічувалося близько 246 млн хворих на ЦД, і експерти прогнозують, що до 2025 р. їх число становитиме 380 млн, з яких більше 90 % складуть хворі на ЦД 2-го типу [3]. В Україні таких хворих налічується близько 2 млн, причому проведені дослідження дозволяють стверджувати, що насправді їх число в два рази вище зареєстрованого через недостатньо активне виявлення [2].

Останніми роками особливої актуальності в медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка причинно-спадково пов'язана з ожирінням, ЦД 2-го типу, інсулінорезистентністю (ІР), гіперліпідемією та атеросклерозом [4].

Крім того, велике клінічне значення має виділення метаболічного синдрому (МС) – симптомокомплексу, який включає гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемію, низький рівень холестерину (ХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та артеріальну гіпертензію (АГ) [1]. Порушення, об'єднані в рамках синдрому, пов'язані єдиним походженням – ІР і компенсаторною гіперін-

сулінемією. Важливим для оцінки стану проблеми є абдомінальне ожиріння, яке віднесено до числа обов'язкових ознак синдрому [4].

Дуже важливим вважається виділення ранніх ознак МС, які з високою ймовірністю свідчать про наявність порушень обміну речовин. Основними проявами МС, асоційованими з НАЖХП, є ожиріння, ЦД 2-го типу і гіперліпідемія, що діагностується у 20 – 80 % хворих з НАЖХП [5].

Основною причиною розвитку НАЖХП є підвищений вміст в печінці вільних жирних кислот (ВЖК) [1].

Відповідно до останніх уявлень про патогенез даного захворювання виділяють два етапи його розвитку: І етап (теорія «першого поштовху») – накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах, тобто формування власне стеатозу; ІІ етап (теорія «другого поштовху») – розвиток запалення і формування власне стеатогепатиту. Прийнято вважати, що ІІ етап захворювання є найбільш важливим, оскільки факт запалення, його інтенсивність і ступінь фіброзу тканини печінки в більшій мірі визначають характер перебігу хвороби та її прогноз [1, 6].

Виділяють два основних механізми розвитку запальної реакції в печінці: NADP-H-стимульоване перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і опосередкований фактором некрозу пухлини- α (ФНП- α) механізм [5].

Встановлено, що чутливість до інсуліну знижується більш ніж на 40 % при перевищенні індивідуумом ідеальної маси тіла на 35–40 %. У той же час, за різними даними, НАЖХП спостерігається у 2,7–9,0 % осіб з нормальною масою тіла, а автори [4] виявили ожиріння всього у 39 % хворих з НАЖХП.

У більшості випадків ступінь ожиріння не корелює зі ступенем жирового гепатозу. Крім того, швидка втрата маси тіла (підвищена мобілізація ВЖК із жирових депо), а також формування при цьому синдрому мальабсорбції (дефіцит надходження харчових чинників: метіоніну, холіну, необхідних для синтезу лецитину) теж мають важливе патогенетичне значення [2, 6].

Отже, НАЖХП може прогресувати в цироз печінки, приводити до печінково-клітинної недостатності і навіть гепатоцелюлярної карциноми. Популяційні дослідження дозволяють припустити, що близько 80 % криптогенних цирозів печінки є наслідками НАЖХП [4, 7–10].

Мета роботи – визначити стан вуглеводного і білкового обмінів, кореляційний зв'язок між ними та вплив дисбалансу показників на перебіг НАЖХП у хворих на тлі ЦД 2-го типу.

Матеріал і методи. В умовах ендокринологічного і гастроентерологічного відділень обласної клінічної лікарні м. Харкова було обстежено 120 хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та з їх поєднанням. Верифікацію діагнозів здійснювали згідно з класифікацією МКХ-10, діагноз ЦД встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ (1999). Розподіл хворих за статтю і віком проводили відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Пацієнти віком від 19 до 74 років, серед яких 38 (31,6 %) чоловіків і 82 (68,3 %) жінок, були розділені на 4 групи: 1-ша – хворі з НАЖХП без ЦД 2-го типу (20 осіб); 2-га – хворі на ЦД 2-го типу без НАЖХП (20 осіб); 3-тя – хворі на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла (40 осіб); 4-та – хворі на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла (40 осіб).

Для верифікації діагнозу ЦД і визначення стану вуглеводного обміну досліджували рівень глюкози в сироватці крові натще глюкозооксидантним методом Хагедорна – Йенсона, глікозильований гемоглобін (HbA1c) визначали за допомогою набору «Діабет-тест», концентрацію імунореактивного інсуліну й С-пептиду – за допомогою набору

реактивів Інституту біоорганічної хімії НАН Білорусі – ріо-ИНС-ПГ-125J. В якості критерію ІР була використана гомеостатична модель НОМА-ІР, яка розраховується за формулою $\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (нмоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$. Діагноз НАЖХП був верифікований шляхом дослідження функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів. Вибірково семи хворим діагноз НАЖХП був підтверджений за допомогою біопсії. При оцінюванні стану білкового обміну брався до уваги загальний рівень білка в сироватці крові з використанням колориметричного біуретового методу та білкові фракції у сироватці крові із застосуванням методу фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків. УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарата «Siemens S-450» (ФРН з лінійним датчиком).

Статистична обробка даних проведена з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу по Пірсону. Використано стандартні методи описової статистики, дисперсійного та регресійного аналізу. За рівень достовірності статистичних показників прийнято $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Показники вуглеводного і білкового обміну у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу без НАЖХП, НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною та підвищеною масою тіла наведені в таблиці.

Зафіксовано достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня середньодобового вмісту глюкози натще (ГКН) у хворих усіх груп. Паралельне порівняння показало, що рівень ГКН був вірогідно ($p < 0,05$) більший у хворих 3-ї групи та максимально високий ($p < 0,05$) у хворих 4-ї групи.

Вірогідне ($p < 0,05$) зростання показників глікозильованого гемоглобіну також спостерігалось в усіх групах обстежених хворих. Зокрема, встановлена тенденція до збільшення HbA1c у хворих 1-ї групи і вірогідно ($p < 0,05$) зростаючий рівень показників у хворих 2-ї та 3-ї груп і вірогідне ($p < 0,05$) переважання у хворих 4-ї групи.

Відмічена достовірною ($p < 0,05$) тенденція до зниження показників інсуліну у хворих усіх груп з вірогідно ($p < 0,05$) нижчими рівнями у хворих 3-ї та 4-ї груп.

Відносно індексу чутливості до інсуліну (індекс НОМА) достовірно ($p < 0,05$) встановлено його підвищення в усіх групах: най-

Показники вуглеводного та білкового обмінів у хворих різних груп ($M \pm t$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Групи хворих			
		НАЖХП (1-ша, n=20)	ЦД 2-го типу (2-га, n=20)	НАЖХП + ЦД 2-го типу з НМТ (3-тя, n=40)	НАЖХП + ЦД 2-го типу з ПМТ (4-та, n=40)
ГКН, ммоль/л	3,85±0,18	6,70±0,08	7,80±0,09* [@]	8,60±0,11* ^{@#}	9,80±0,12* ^{@#^}
HbA1c, %	4,75±0,07	5,70±0,13	8,30±0,15* [@]	8,50±0,16* [@]	9,10±0,18* ^{@#}
Інсулін, нмоль/л	88,50±6,50	86,50±0,95	80,20±0,87 [@]	71,00±0,82* ^{@#}	55,5±0,65* ^{@#^}
Індекс НОМА	15,20±0,31	25,70±0,22*	27,80±0,24* [@]	27,10±0,23* [@]	21,40±0,19* ^{@#}
С-пептид, нмоль/л	0,95±0,03	1,100±0,015	0,85±0,013* [@]	0,71±0,012* [@]	0,62±0,01* [@]
Загальний білок, г/л	68,00±0,77	61,00±0,67*	62,00±0,73*	57,20±0,62* ^{@#}	55,30±0,61* ^{@#}
Альбуміни, %	57,00±0,42	51,20±0,72*	52,50±0,8*	48,30±0,63* ^{@#}	46,70±0,57* ^{@#}
α_1 -глобуліни, %	8,15±0,17	8,11±0,16	8,25±0,17	8,21±0,18	8,35±0,19
α_2 -глобуліни, %	8,85±0,19	9,13±0,17	9,24±0,18	9,33±0,20	9,35±0,21
β -глобуліни, %	9,48±0,22	12,41±0,18*	12,40±0,17*	14,96±0,19* ^{@#}	15,9±0,26* ^{@#^}
γ -глобуліни, %	16,52±0,25	18,20±0,26*	17,60±0,23*	19,20±0,24* ^{@#}	19,7±0,25* ^{@#}
А/Г	1,32±0,05	1,04±0,03*	1,10±0,03*	1,01±0,03*	1,08±0,03*
Тимолова проба, Од.	2,10±0,09	5,80±0,19*	4,40±0,15* [@]	7,30±0,23* ^{@#}	9,20±0,24* ^{@#^}

Примітка. $p < 0,05$; * при порівнянні з контролем; @при порівнянні з показниками 1-ї групи; # 2-ї групи; ^ 3-ї групи

більше у хворих 2-ї та 3-ї груп, а вірогідно ($p < 0,05$) найменше у хворих 4-ї групи.

Рівень С-пептиду вірогідно ($p < 0,05$) знизився у хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї груп у порівнянні з таким контрольної та 1-ї груп і був достовірно ($p < 0,05$) нижчим у 4-й групі.

Виявлені порушення вуглеводного обміну свідчать про те, що, незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну в усіх чотирьох групах хворих, найгірше досягнення його компенсації мало місце у пацієнтів 4-ї групи, хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла, що пов'язано зі збільшенням маси тіла на тлі зниженої фізичної активності, надмірним підвищенням глюкози у зв'язку з надлишковою масою тіла, інсулінозалежністю в більшості випадків і наявністю пізніх ускладнень.

Аналіз білкового обміну виявив достовірно ($p < 0,05$) зниження загального білка, альбумінів, коефіцієнта А/Г та достовірно ($p < 0,05$) збільшення β - і γ -глобулінів і тимолової проби у сироватці крові.

У пацієнтів усіх груп встановлена гіпопротеїнемія. Показники загального білка були достовірно ($p < 0,05$) знижені у хворих 1-ї та 2-ї груп при порівнянні з контролем та вірогідно ($p < 0,05$) нижчими у хворих 3-ї і 4-ї груп.

Диспротеїнемія характеризувалася вірогідною ($p < 0,05$) гіпоальбумінемією у хворих 1-ї та 2-ї груп при порівнянні з показниками контрольної групи та була достовірно ($p < 0,05$) зниженою у хворих 3-ї та 4-ї груп. Достовірно ($p < 0,05$) підвищився рівень β -глобулінів у 1-й та 2-й групах у порівнянні з контролем та був вірогідно ($p < 0,05$) вищим у хворих 3-ї групи і максимально високим у хворих 4-ї групи. Також спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення γ -глобулінів в усіх групах у порівнянні з контролем, найвищі показники були в 3-й та 4-й групах ($p < 0,05$). Прогресуюче достовірно ($p < 0,05$) зниження коефіцієнта А/Г зафіксовано в усіх групах хворих.

Показники тимолової проби, які відображають зміни колоїдного вмісту білків у сироватці крові, були достовірно ($p < 0,05$) підвищені в 1-й групі в порівнянні з контролем, у 2-й в порівнянні з контрольною та 1-ю групами, у 3-й групі в порівнянні з контрольною, 1-ю та 2-ю групами, найвищими показники були у хворих 4-ї групи ($p < 0,05$).

Порушення вуглеводного обміну в основному спостерігалось у хворих на ЦД 2-го типу (2-га група) та ще більше прогресувало у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу (3-тя та 4-та групи).

Суттєво впливала на зміни вуглеводного обміну наявність надлишкової маси тіла у хворих з поєднаним захворюванням. Зміни білкового обміну спостерігалися у хворих з НАЖХП, а також у хворих з ЦД 2-го типу та прогресували при поєднанні НАЖХП з ЦД 2-го типу у хворих 3-ї та 4-ї груп.

Слід також відзначити, що вуглеводний і білковий обмін у хворих знаходилися в кореляційному взаємозв'язку. При цьому показники глюкози в сироватці крові натще знаходилися в негативному кореляційному зв'язку з показниками загального білка у сироватці крові у хворих з НАЖХП (1-ша група), ЦД 2-го типу (2-га група), НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною (3-тя група) та надлишковою (4-та група) масою тіла, ($r = -0,21$, $p > 0,05$; $r = -0,33$, $p < 0,05$; $r = -0,37$, $p < 0,05$; $r = -0,43$, $p < 0,05$ відповідно для 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї груп); у негативному кореляційному зв'язку з альбумінами сироватки крові ($r = -0,32$, $p < 0,05$; $r = -0,38$, $p < 0,05$; $r = -0,42$, $p < 0,05$; $r = -0,51$, $p < 0,05$ відповідно). Крім того, показники глюкози в сироватці крові знаходилися у прямому кореляційному зв'язку з показниками γ -глобулінів у сироватці крові ($r = 0,35$, $p < 0,05$; $r = 0,34$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$; $r = 0,55$, $p < 0,05$ відповідно) та прямому кореляційному зв'язку з показниками тимолової проби ($r = 0,33$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$; $r = 0,48$, $p < 0,05$ відповідно).

Показники ІР (індекс НОМА) – знаходилися у негативному кореляційному зв'язку з показниками загального білка в сироватці крові ($r = -0,23$, $p > 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,05$; $r = -0,44$, $p < 0,05$; $r = -0,47$, $p < 0,05$ відповідно) та альбумінів у сироватці крові ($r = -0,23$, $p > 0,05$; $r = -0,33$, $p < 0,05$; $r = -0,48$, $p < 0,05$; $r = -0,56$, $p < 0,05$ відповідно). У прямому кореляційному зв'язку показники індексу НОМА знаходилися з показниками γ -глобулінів у сироватці крові ($r = 0,22$, $p > 0,05$; $r = 0,44$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,58$, $p < 0,05$ відповідно) та тимолової проби ($r = 0,23$, $p > 0,05$; $r = 0,39$, $p < 0,05$; $r = 0,55$, $p < 0,05$; $r = 0,58$, $p < 0,05$ відповідно).

Слід також відзначити, що хронічна гіперглікемія та ІР впливають на функціональний стан печінки з порушенням метаболізму вуглеводів. Відзначені порушення зростають при поєднаному перебігу НАЖХП

з ЦД 2-го типу та ще більше поглиблюються при наявності надлишкової маси тіла у цих хворих.

Порушення білкового обміну у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні може бути наслідком білково-енергетичного синдрому зі зростаючими змінами метаболічних процесів, що перебігають із пригніченням утворення та засвоєння білків, а також порушенням білково-синтетичної функції печінки. Контроль за станом білкового обміну має прогностичне значення для діагностики хронічної білково-енергетичної недостатності.

Отже, у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу без НАЖХП, НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла виявлені порушення вуглеводного та білкового обмінів, які відображали зміни функціонального стану печінки при ЦД 2-го типу.

Висновки

1. Перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з ЦД 2-го типу супроводжується порушеннями вуглеводного і білкового обміну, які у досліджуваних хворих знаходилися в кореляційному взаємозв'язку.

2. Хронічна гіперглікемія та інсуліно-резистентність впливають на функціональний стан печінки з порушенням метаболізму вуглеводів, які зростають при поєднаному перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки з ЦД 2-го типу та ще більше поглиблюються при наявності надлишкової маси тіла у цих хворих.

3. Порушення білкового обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні є наслідком білково-енергетичного синдрому зі зростаючими змінами метаболічних процесів, а також порушенням білково-синтетичної функції печінки.

4. Дані проведеного комплексного клінічного та фізикального обстеження, результати додаткових досліджень, дані УЗД, біопсії дають можливість стверджувати, що НАЖХП є самостійним незалежним додатковим чинником, який сприяє розвитку і прогресуванню порушень обміну речовин в організмі.

Список літератури

1. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О. М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 77–80.
2. Максимов В. А. Жировой гепатоз: патогенез и основные принципы лечения / В. А. Максимов // Мед. вестник. – 2008. – № 22. – С. 449.

3. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 425 с.
4. Успенский Ю. П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю. П. Успенский, Е. В. Балухова // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum. – М. – 2009. – № 1. – С. 41–46.
5. Калинина А. В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / А. В. Калинина, А. И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
6. Jansen P. L. Nonalcoholic steatohepatitis: diagnosis, pathogenesis, treatment and prognosis / P. L. Jansen // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2005. – Vol. 149, № 6. – P. 289–294.
7. Степанова Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю. М. Степанова, А. Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4–7.
8. Amarapurkar D. N. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis / D. N. Amarapurkar, A. D. Amarapurkar // Ann. Hepatol. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 30–33.
9. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / I. N. Guha, J. Parkes, P. R. Roderick [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1650–1660.
10. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128 (suppl 2). – A-542.

А.А. Бабичева

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА УГЛЕВОДНОГО И БЕЛКОВОГО ОБМЕНА НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

При обследовании 120 больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа выявлены изменения углеводного и белкового обменов в сыворотке крови, которые способствовали нарушению функционального состояния печени, прогрессированию неалкогольного стеатоза, что усугубляло течение сахарного диабета и способствовало развитию осложнений. Достоверные изменения углеводного обмена коррелировали с изменениями белкового обмена, что способствовало формированию неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, углеводный обмен, белковый обмен, функциональное состояние печени.

О.О. Babicheva

IMPACT OF DYSBALANCE OF CARBOHYDRATE AND PROTEIN METABOLISM ON COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE

The significant changes of carbohydrates and proteins metabolism were revealed during investigation of 120 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with type 2 diabetes mellitus. These metabolic abnormalities were involved into impairment of liver function, progression of nonalcoholic steatohepatosis and eventually led to worsening of diabetes mellitus course and increasing of complications risk. The abnormalities of carbohydrates metabolism correlate with changes of proteins plasma levels that promote development of NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, carbohydrates metabolism, protein metabolism, liver function.

Поступила 29.11.10

УДК 617.55-002-005-036.1-089.168-085.032

С.В. Курсов*Харківський національний медичний університет*

ВПЛИВ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ РІЗНОГО СКЛАДУ НА ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ОЗНАКАМИ АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ, ЯКІ МАЮТЬ СЕРЕДНЮ СТАРТОВУ ОЦІНКУ ТЯЖКОСТІ СТАНУ ЗА ШКАЛОЮ АРАСНЕ-II

Показано, що у хворих з ознаками наявності абдомінального сепсису, які мають середню стартову оцінку тяжкості стану за шкалою АРАСНЕ-II, застосування колоїдних плазмозамінників для успішної корекції центральної гемодинаміки має переваги перед терапією виключно кристалоїдними розчинами. При використанні всіх груп сучасних колоїдних плазмозамінників виявлено більш швидке покращення скорочувальної здатності міокарда, зниження ризику формування гострої серцево-судинної недостатності та зменшення летальності не менш ніж у два рази у порівнянні із рідинною ресусцитацією виключно кристалоїдними розчинами.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, кристалоїдні плазмозамінники, гелофузин, рефортан, венофундин.

Згідно з положеннями Міжнародної програми, розробленої Кампанією за виживаність при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign), одним із провідних заходів інтенсивної терапії хворих на сепсис є рання рідинна ресусцитація [1, 2]. Швидка рідинна ресусцитація в перші 6 годин від діагностування захворювання достовірно забезпечує зростання показника виживаності хворих із сепсисом у перші 28 днів [1–3]. Причому при проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі жоден із сучасних плазмозамінників не показав переваги. Тобто кристалоїдні розчини за своїм ефектом не поступаються колоїдним, а серед останніх немає таких, що найбільш ефективно знижують смертність [2, 4]. Зазначене положення викликає найбільшу кількість сумнівів серед практичних лікарів, тому що певні переваги колоїдних плазмозамінників добре відомі [4, 5]: вони значно довше утримуються в судинному руслі, у зв'язку з чим зменшується загальний об'єм інфузійної терапії, що потрібен для забезпечення ефективної центральної гемодинаміки, мікроциркуляції, транспорту кисню без небезпечного зростання об'єму рідини в інтерстиціальному секторі позаклітинного водного простору, набряку мембран та по-

гіршення дифузії газів [6]. Оскільки більшість досліджень, на основі яких розроблено положення про ранню рідинну ресусцитацію, проводилася без чіткого урахування віку і тяжкості стану хворих, було вирішено проаналізувати ефект терапії кристалоїдними та колоїдними плазмозамінниками у хворих з ознаками абдомінального сепсису із розподілом хворих по групах згідно із ступенем тяжкості стану за шкалою АРАСНЕ-II [1, 7].

Шкала АРАСНЕ-II є сучасною системою оцінки тяжкості стану і життєздатності хворих, що враховує їх вік, супутню патологію, плановість чи ургентність виконання хірургічної корекції, а також показники центральної гемодинаміки, частоти дихання, забезпечення киснем, показники гематокри-ту, концентрацію електролітів і буферних основ у плазмі крові, ректальну температуру, величину лейкоцитозу тощо [1, 6]. При дослідженні хворих на сепсис з низьким ризиком виникнення летального випадку (і, відповідно, з низькою оцінкою тяжкості стану за шкалою АРАСНЕ-II) нам не вдалося виявити переваг будь-якого із сучасних плазмозамінників для ефективної гемодинамічної підтримки. Смертності в групах дослідження не спостерігалось. То-

© С.В. Курсов, 2011

му нами були досліджені хворі, які при надходженні до операційної мали тяжкий стан.

Метою дослідження було простежити за показниками центральної гемодинаміки та 28-денною виживаністю хворих з ознаками абдомінального сепсису, які мали середні стартові оцінки тяжкості стану за шкалою APACHE-II та отримували інфузійну терапію за допомогою різних груп сучасних плазмозамінників.

Матеріал і методи. Досліджено 88 пацієнтів з ознаками абдомінального сепсису у віці від 18 до 89 років (оперована хвора 89 років вижила). Всі хворі мали середню стартову оцінку тяжкості стану, що становила 11–20 балів за шкалою APACHE-II. У 16 хворих (1-ша група) застосовані тільки кристалоїдні плазмозамінники (базовий – розчин Рінгера); 22 хворих (2-га група) разом із кристалоїдами отримували колоїдний розчин на основі модифікованої желатини – гелофузин; 26 хворим (3-тя група) разом із кристалоїдами вводили препарат гідроксиетилкрохмалю 200/0,5 – рефортан 6 %. У 24 хворих (4-та група) разом із кристалоїдами застосований препарат останньої генерації плазмозамінників на основі крохмалю – гідроксиетилкрохмаль 130/0,4 – венофундин. Колоїдні плазмозамінники вводили в дозі від 1000 до 1500 мл на добу в залежності від маси пацієнтів. Згідно з рекомендаціями програми Surviving Sepsis Campaign за допомогою інфузій намагалися досягти у хворих через 6 годин лікування значення центрального венозного тиску (ЦВТ) 100 мм вод. ст. і підтримувати його на зазначеному рівні три доби. Інші компоненти інтенсивної терапії значно не розрізнялися. Більш ніж у 90 % випадків антибактеріальна терапія проводилася за допомогою цефалоспоринов III покоління разом із фторхінолонами II–IV покоління і метронідазолом. Тяжкість про-

явів абдомінального сепсису визначена за шкалою SIRS (синдрому системної запальної відповіді) [1, 2]. Згідно з класифікацією R. Bone для діагнозу сепсису достатньо наявності двох ознак системної запальної реакції (температура тіла вище 38 °C або нижче 36 °C, частота серцевих скорочень (ЧСС) більше 90 за 1 хв, частота дихання більше 20 за 1 хв при напрузі вуглекислого газу в артеріальній крові 32 мм рт. ст. та меншій, кількість лейкоцитів в крові більша за $12 \cdot 10^9$ /л, або менша за $4 \cdot 10^9$ /л, або наявність не менше 10 % незрілих клітин) та обов'язково вогнища інфекції. Всі хворі мали такі ознаки. Прояви SIRS характеризувалися наявністю 2–4 ознак [1, 2]. Дані про групи хворих, що отримували інфузійну терапію, наведені в табл. 1.

Слід відмітити, що групи хворих достовірно не розрізнялися ні за віком, ні за масою тіла, ні за стартовою оцінкою тяжкості стану за шкалою APACHE-II. Пацієнти, які отримували тільки плазмозамінники, мали менше ознак SIRS (2–4), ніж хворі інших груп. При порівнянні даних 1-ї групи з 2-ю, 3-ю та 4-ю за t-критерієм р дорівнювало 0,028; 0,010 і 0,008 відповідно.

Показники центральної гемодинаміки (ЦГД) вивчали перед операцією та на 1, 2, 3, 5 та 7-му добу після неї за допомогою тетраполярої інтегральної реографії, артеріотензометрії та флеботензометрії. ЧСС визначали за кількістю комплексів QRS на моніторі Utas, а частоту пульсу (ЧП) – за кількістю хвиль реограми або сфігмограми за 1 хв. За даними реограми розраховували ударний об'єм серця (УОС) та за допомогою останнього, ЧП і значень артеріального тиску (АТ) – усі інші показники. ЦВТ вивчали протягом усіх семи діб, оскільки це було необхідно із-за тяжкості хворих, потреби в тривалій інфузійній підтримці та контролю

Таблиця 1. Характеристика хворих і розподіл хворих з ознаками абдомінального сепсису по групах в залежності від складу інфузійної терапії ($M \pm \sigma$)

Характеристика хворих	Групи хворих за типом терапії			
	1-ша (n=16) кристалоїдами	2-га (n=22) кристалоїдами + гелофузин	3-тя (n=26) кристалоїдами + рефортан 6 %	4-та (n=24) кристалоїдами + венофундин
Чол./жін.	10/6	12/10	11/15	12/12
Вік, років	54,00±12,33	54,77±14,38	59,50±13,00	59,00±15,00
Маса, кг	73,63±11,89	76,00±10,72	74,00±8,08	74,88±7,41
Стартова оцінка за шкалою APACHE-II, балів	13,88±2,92	14,77±2,76	15,19±2,71	15,63±2,87
Оцінка тяжкості SIRS за кількістю ознак, балів	2,56±0,51	3,05±0,72	3,12±0,71	3,17±0,76

за випадками виникнення серцевої слабкості і коригування темпу введення рідини до організму. Цифрові дані обробили із використанням t-критерію Стьюдента.

Результати. Зміни показників ЦГД в процесі інтенсивної терапії хворих із ознаками абдомінального сепсису наведені в табл. 2.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки між групами було виявлено наступні достовірні відмінності.

Пацієнти, які одержували венофундин (4-та група), на 1-шу добу після операції мали достовірно більший показник УІ, ніж хворі, яким переливали виключно кристалоїдні розчини ($p=0,047$). На 2-гу добу при застосуванні колоїдів на основі крохмалю (2-га і 3-тя групи) тахікардія усувалася краще, ніж при введенні кристалоїдів (1-ша група). При порівнянні ЧП у хворих 1-ї та 3-ї групи $p=0,0037$, а при порівнянні ЧП у

Таблиця 2. Показники центральної гемодинаміки у хворих з ознаками абдомінального сепсису в залежності від складу інфузійної терапії ($M \pm \sigma$)

Показник ЦГД	Час	Групи хворих за типом терапії			
		1-ша (n=16) кристалоїдами	2-га (n=22) кристалоїдами + гелофузин	3-тя (n=26) кристалоїдами + рефортан 6 %	4-та (n=24) кристалоїдами + венофундин
ЧСС, 1/хв	0	104,38±12,64	105,88±11,49	107,12±8,30	106,67±10,66
	1	105,19±13,80	103,55±10,31	98,27±11,84	98,04±13,68
	2	102,31±11,57	101,00±11,81	92,04±9,80	95,21±12,68
	3	100,75±12,99	94,81±7,88	89,04±9,70	93,04±13,54
	5	93,69±12,27	90,60±7,96	87,23±13,26	83,95±5,27
	7	84,18±3,31	86,80±9,46	82,29±8,73	80,76±3,42
ЧП, 1/хв	0	104,38±12,64	105,32±11,60	106,65±8,28	106,25±9,77
	1	104,94±13,39	103,27±9,93	98,27±11,84	97,79±13,11
	2	102,31±11,57	100,41±10,67	92,04±9,80	94,71±11,33
	3	100,75±12,99	94,81±7,88	89,04±9,70	92,29±11,56
	5	93,69±12,27	90,60±7,96	86,96±12,45	83,95±5,27
	7	84,18±3,31	86,70±9,07	82,29±8,73	80,76±3,42
ДП, 1/хв	0	0	0,36±1,71	0,46±1,69	0,42±1,44
	1	0,25±1,00	0,27±1,28	0	0,25±1,22
	2	0	0,59±2,77	0	0,50±2,45
	3	0	0	0	0,75±2,94
	5	0	0	0,27±1,37	0
	7	0	0,10±0,45	0	0
УОС, мл	0	57,81±8,24	57,18±7,31	56,94±4,86	57,21±5,86
	1	60,56±11,04	62,64±9,07	64,63±7,17	66,42±8,72
	2	59,94±10,75	64,41±11,81	68,69±7,23	66,83±8,35
	3	58,56±12,07	65,67±8,87	70,23±8,33	68,50±10,26
	5	63,19±12,21	68,55±8,47	70,12±10,54	73,86±5,62
	7	68,36±9,59	69,03±9,17	72,63±7,74	74,14±5,29
ХВОС, л/хв	0	5,98±0,75	5,98±0,69	5,95±0,44	6,05±0,55
	1	6,25±0,84	6,41±0,63	6,29±0,54	6,41±0,65
	2	6,04±0,73	6,39±0,64	6,28±0,56	6,27±0,59
	3	5,78±0,71	6,18±0,62	6,19±0,45	6,24±0,75
	5	5,81±0,72	6,18±0,73	5,99±0,49	6,20±0,60
	7	5,75±0,79	5,93±0,61	5,93±0,44	5,99±0,48
СІ, л/хв/м ²	0	3,20±0,14	3,18±0,22	3,20±0,11	3,21±0,17
	1	3,35±0,29	3,42±0,25	3,38±0,21	3,40±0,25
	2	3,24±0,25	3,41±0,26	3,37±0,23	3,32±0,21
	3	3,10±0,26	3,31±0,25	3,33±0,26	3,31±0,33
	5	3,13±0,24	3,32±0,28	3,22±0,24	3,27±0,21
	7	3,19±0,11	3,18±0,19	3,21±0,15	3,17±0,13
УІ, мл/м ²	0	30,97±3,21	30,43±2,73	30,15±2,70	30,36±2,59
	1	32,41±4,82	33,43±4,41	34,77±3,88	35,21±3,78
	2	32,16±5,03	34,38±4,71	36,99±4,09	35,45±3,73
	3	31,39±5,63	35,14±4,18	37,81±4,54	36,33±4,84
	5	34,00±5,21	36,83±3,50	37,77±5,77	39,08±1,46
	7	36,97±1,69	37,07±3,87	39,29±3,62	39,24±1,37

Закінчення табл. 2

Показник ЦГД	Час	Групи хворих за типом терапії			
		1-ша (n=16) кристалоїдами	2-га (n=22) кристалоїдами + гелофузин	3-тя (n=26) кристалоїдами + рефортан 6 %	4-та (n=24) кристалоїдами + венофундин
САТ, мм рт. ст.	0	130,3±28,2	125,9±20,9	129,6±27,6	126,0±29,4
	1	116,9±20,6	129,1±15,1	121,7±14,6	120,8±16,9
	2	119,1±16,8	125,0±15,0	125,8±12,1	125,0±15,9
	3	118,8±22,5	127,6±15,8	127,9±14,4	123,8±15,0
	5	127,3±21,3	128,5±13,0	127,3±19,3	129,0±13,3
	7	135,9±13,9	127,3±15,5	129,8±14,8	129,0±12,2
ДАТ, мм рт. ст.	0	81,3±17,1	80,5±12,9	80,8±16,9	78,1±14,4
	1	76,3±12,0	78,6±8,3	76,3±9,5	76,5±8,9
	2	76,3±8,1	79,1±9,7	79,0±7,7	78,1±10,1
	3	75,9±12,8	80,0±8,9	80,6±8,8	77,9±9,3
	5	80,8±11,2	83,0±7,3	80,0±9,4	81,0±6,8
	7	85,0±6,7	81,5±8,1	81,3±7,4	81,0±6,2
АТ _{ср} , мм рт. ст.	0	97,6±20,5	95,6±15,3	97,1±20,1	94,1±19,0
	1	89,8±14,7	95,5±10,0	91,5±10,8	91,3±11,1
	2	90,5±10,6	94,4±11,1	94,6±8,7	93,8±11,4
	3	90,2±15,8	95,9±11,0	96,3±10,2	93,2±10,8
	5	96,3±14,1	98,2±8,7	95,8±12,4	97,0±8,7
	7	102,0±19,4	96,8±10,1	97,4±9,7	97,0±8,0
ЗПСО, (кПа·с)/л	0	132,1±30,3	128,9±21,8	131,0±28,9	124,9±24,4
	1	115,4±17,2	120,6±20,0	117,3±18,3	114,6±15,6
	2	120,7±15,8	119,1±17,7	121,6±16,6	120,2±14,7
	3	125,6±22,3	125,1±18,5	124,8±13,7	120,4±15,8
	5	133,5±21,2	128,3±15,9	128,2±15,8	125,9±13,4
	7	143,7±19,4	131,5±16,7	131,9±14,0	130,1±11,6
ЦВТ, мм вод. ст.	0	16,25±16,38	17,23±23,08	18,08±18,87	15,83±21,85
	1	97,50±15,28	105,23±42,72	100,96±23,67	101,67±15,79
	2	91,25±22,69	98,18±24,81	95,38±19,44	101,46±23,10
	3	102,50±41,51	91,90±21,65	93,27±20,05	100,42±42,88
	5	91,92±57,25	85,50±37,66	87,31±40,06	78,10±6,80
	7	70,45±6,88	79,25±33,61	77,29±23,17	72,14±4,63

Примітки: 1. ЧП – частота пульсу; ДП – дефіцит пульсу; УОС – ударний об'єм серця; ХвОС – хвилинний об'єм серця; СІ – серцевий індекс; УІ – ударний індекс; АТ_{ср} – середній артеріальний тиск; ЗПСО – загальний периферичний судинний опір; ЦВТ – центральний венозний тиск.

2. Жирним шрифтом позначено наявність достовірної відмінності між показниками ЦГД у хворих 1-ї групи (при інфузії виключно кристалоїдів) при порівнянні їх з показниками інших груп (при застосуванні колоїдних плазмозамінників).

хворих 1-ї та 4-ї групи $p=0,046$. УОС був вище у хворих 3-ї та 4-ї груп ($p=0,003$ і $p=0,028$), ніж у хворих 1-ї групи. Вищим у хворих 3-ї та 4-ї груп був і показник УІ ($p=0,0015$ і $p=0,023$). Пацієнти, яким вводили гелофузин (2-га група), мали більший показник СІ, ніж хворі 1-ї групи ($p=0,049$) при практично однаковій ЧП.

На 3-тю добу тахікардія була меншою у хворих 3-ї та 4-ї груп у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи ($p=0,0018$ і $p=0,037$). УОС в усіх групах хворих, які отримували колоїди, був більшим, ніж при використанні виключно кристалоїдних розчинів: $p=0,046$ (1-ша – 2-га групи), $p=0,0006$ (1-ша – 3-тя), $p=0,008$ (1-ша – 4-та). СІ також був достовір-

но вищим при використанні колоїдів (відповідно $p=0,019$; $p=0,008$; $p=0,038$), як і УІ (відповідно $p=0,026$; $p=0,0002$; $p=0,005$).

На 5-ту добу лікування, коли об'єм інфузійної терапії закономірно зменшувався, достовірно кращими, ніж у хворих 1-ї групи, були показники центральної гемодинаміки у хворих 4-ї групи, яким вводили венофундин. Вони мали меншу тахікардію ($p=0,003$), вищі показники УОС і УІ ($p=0,0015$ і $p=0,0002$). Ці розбіжності зберігалися і на 7-му добу дослідження, коли ЧП у хворих 4-ї групи була меншою в порівнянні з хворими 1-ї групи ($p=0,011$). УОС і УІ були кращими при застосуванні колоїдного плазмозамінника ($p=0,035$ і $p=0,0003$).

Достовірних відмін у величинах систолічного, діастолічного, середнього АТ і ЦВТ не відмічено.

Підтримка центральної гемодинаміки за допомогою симпатоміметиків (дофамін) виявилася потрібною в перші три доби після операції чотирьом хворим 1-ї групи (25 %), двом хворим 2-ї (9,05 %), 1 хворій 3-ї (3,85 %) та двом хворим 4-ї групи (8,35 %).

Смертність в групах виявилася наступною: у 1-й (кристалоїди) – 31,25 %; у 2-й (кристалоїди + гелофузин) – 13,64 %; у 3-й (кристалоїди + рефортан 6 %) – 11,54 %; у 4-й (кристалоїди + венофундин) – 12,5 %.

Усі померлі загинули протягом перших 28 днів після операції. Основною причиною смертності було формування поліорганної недостатності на тлі прогресування перитоніту, інтоксикації. Були наявні розладнання серцево-судинної, дихальної та сечовидільної систем, токсико-метаболічна енцефалопатія.

Обговорення результатів. У хворих з ознаками абдомінального сепсису, які мають середню оцінку ступеня тяжкості стану за шкалою APACHE-II, ефективна підтримка гемодинаміки досягається при застосуванні у складі інфузійної терапії колоїдних плазмозамінників. Наявності переконливих переваг будь-якого з колоїдних розчинів в даному дослідженні не виявлено. Викорис-

тання колоїдних плазмозамінників сполучалося із швидким покращенням кардіодинаміки, зменшенням ризику виникнення гострої серцево-судинної недостатності та меншим рівнем смертності. Смертність виявилася такою, що була не менш ніж у два рази нижчою при застосуванні колоїдних розчинів порівняно з використанням виключно кристалоїдів.

Висновки

У хворих з ознаками абдомінального сепсису, які мають середню стартову оцінку тяжкості стану за шкалою APACHE-II, ранню рідинну ресусцитацію та подальшу підтримку гемодинаміки за допомогою інфузійної терапії доцільно проводити із використанням сучасних колоїдних плазмозамінників. Зазначена терапія сприяє більш ефективній корекції показників центральної гемодинаміки та сполучається із зменшенням 28-денної смертності у порівнянні з інфузійною терапією виключно кристалоїдними розчинами.

Перспективи подальших розробок у даному напрямі – вивчення ефектів рідинної ресусцитації за допомогою різних груп сучасних плазмозамінників у хворих з високими оцінками тяжкості стану та визначення змін об'ємів водних просторів і водних секторів організму в процесі інфузійної терапії.

Список літератури

1. Мальцева Л. А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, И. Ф. Мосенцев – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.
2. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2008. – V. 34 (1). – P. 17–60.
3. Effects of two different hydroxyethylstarch solutions on colloid osmotic pressure and renal function in ovine endotoxemic shock / M. Westphal, C. Ertmer, S. Rehberg [et al.] // Critical Care. – 2008. – Vol. 12 (Suppl 2). – P. 234.
4. SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit / S. Finfer, R. Bellomo, N. Boyce [et al.] // New Engl. J. Med. – 2004. – V. 350. – P. 2247–2256.
5. Hydroxyethyl starch, but not crystalloid support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia / J. N. Hoffman, B. Vollmar, M. W. Laschke [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – V. 97(2). – P. 460–470.
6. APACHE-II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // Critical Care Med. – 1985. – V. 13 (10). – P. 818–829.
7. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // New Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 1368–1137.

С.В. Курсов

ВЛИЯНИЕ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНОГО СОСТАВА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ПРИЗНАКАМИ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА, ИМЕЮЩИХ СРЕДНЮЮ СТАРТОВУЮ ОЦЕНКУ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПО ШКАЛЕ APACHE-II

Показано, что у больных с признаками абдомінального сепсиса, имеющих среднюю стартовую оценку тяжести состояния по шкале APACHE-II, использование коллоидных плазмозамени-

для успешной коррекции центральной гемодинамики имеет преимущества перед терапией исключительно кристаллоидными растворами. При использовании всех групп современных коллоидных плазмозаменителей отмечено более быстрое улучшение сократительной способности миокарда, снижение риска развития острой сердечно-сосудистой недостаточности и уменьшение летальности не менее чем в два раза по сравнению с жидкостной реанимацией исключительно кристаллоидами.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, кристаллоидные плазмозаменители, гелофузин, рефортан, венофундин.

S.V. Kursov

INFLUENCE OF INFUSION THERAPY OF DIFFERENT COMPOSITION ON THE CENTRAL HEMODYNAMICS INDICES AT PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS SIGNS WHO HAVE A MEAN STARTING ESTIMATION OF THE STATE DIFFICULTY ACCORDING TO APACHE-II SCALE

The article shows that the patients with abdominal sepsis signs who have a mean starting estimation of the state difficulty according to APACHE-II scale have shown advantages of the colloid plasma substitutes usage for a successful correction of central hemodynamics before the treatment of only crystalloid solutions. Using all groups of modern colloid plasma substitutes reveals a more rapid improvement of the myocardium retractive ability, reduction of risk acute cardiovascular development and lowering of mortality not less than twice in comparison with fluid resuscitation with crystalloids only.

Key words: abdominal sepsis, crystalloid plasma substitutes, gelofusin, refortan, venofundin.

Поступила 06.09.10

УДК 616.21:579.61

Л.С. Негина, И.П. Высеканцев, С.А. Негина**Харьковский национальный медицинский университет***Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

МИКРОФЛОРА НЁБНЫХ МИНДАЛИН БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМИ ВОЛНАМИ КВЧ-ДИАПАЗОНА

Показан терапевтический эффект лечения больных хроническим тонзиллитом с помощью КВЧ-терапии непосредственно после последнего сеанса. Через месяц на фоне положительной динамики клинического состояния уменьшаются микробная обсеменённость нёбных миндалин ассоциациями бактерий и частота выделения штаммов, входящих в состав ассоциаций. Происходит частичная эрадикация миндалин от некоторых бактерий. В опытах *in vitro* прямое бактерицидное действие КВЧ-излучения не установлено.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, бактерии, крайне высокочастотная терапия, терапевтическое действие, бактерицидное действие.

Одними из ведущих звеньев патогенеза хронического тонзиллита являются нарушения сложившихся ассоциативных связей в микробиоценозах глоточного кольца, сопровождающихся инфицированием тканей нёбных миндалин вирулентными штаммами микроорганизмов на фоне ослабления местных и общих иммунных реакций [1]. Затяжное течение воспалительных заболеваний различной локализации и хронизация процесса часто обусловлены способностью патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к длительному существованию в воспалительном очаге, особенно при вторичном иммунодефиците [2–4].

В процессе эволюционной адаптации микроорганизмов к меняющимся условиям внешней среды, в том числе и к селективному действию новых антибиотиков, в организме человека формируются ассоциации микроорганизмов, часто «уклоняющиеся» от специфических и неспецифических звеньев иммунной системы. Так, на примере грамположительных кокков, которые часто являются одним из этиопатогенетических факторов возникновения тонзиллитов, показано, что поверхностные структуры клеток этих бактерий могут связывать сывороточные белки, в том числе и иммуноглобулины, фибриноген и альбумин, и благо-

даря этому бактерии «ускользают» от фагоцитирующих клеток [2, 4, 5]. Авирулентные штаммы стафилококков приобретают вирулентность за счёт усиления продукции ферментов ДНКазы, лецитиназы, протеиназ, гемолизина [2, 5]. Тревогу специалистов по клинической антибиотикотерапии вызывает высокий темп приобретения бактериями антибиотикорезистентности в результате генетических изменений [6, 7].

В связи с этим и несмотря на большое число методов специалисты-оториноларингологи разрабатывают новые методики консервативной терапии хронических тонзиллитов. В частности, на кафедре оториноларингологии ХНМУ разработана методика лечения больных хроническим тонзиллитом электромагнитными волнами КВЧ-диапазона [8]. Для оценки терапевтической эффективности КВЧ-терапии разработан алгоритм, включающий показатели объективного осмотра, патоморфологические данные, иммунные тесты, сведения о качественном и количественном составе микрофлоры тканей нёбных миндалин.

Цель настоящей работы – изучение влияния электромагнитных волн КВЧ-диапазона на качественные и количественные характеристики микрофлоры тканей нёбных миндалин у больных хроническим тонзиллитом.

© Л.С. Негина, И.П. Высеканцев, С.А. Негина, 2011

Матеріал і методи. Для досліджень отобрані біоптати тканин міндалин, отримані з дотриманням правил асептики у 257 хворих хронічним тонзилітом (134 жінки і 123 чоловіки) в віці від 14 до 52 років. У 128 хворих була компенсована форма тонзиліту, у 129 – декомпенсована. Біоптати поміщали на підкладки з фольги, які знаходилися в пеніцилінових флаконах. Потім біоптати зважували на аналітичних вагах і гомогенізували з фізіологічним розчином в скляному гомогенізаторі.

Виділення і ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методами [8–12]. Кількість життєспроможних мікробних клітин визначали чашечним методом Коха [13] за кількості сформованих макрокolonій з наступним перерахунком на 1 г ткани. Вірусологічні дослідження тканин міндалин не проводили.

КВЧ-терапія заключалася в впливі КВЧ-хвиль на підщелевні області в проекції небних міндалин. Курс лікування складався з 10 сеансів по 5 хв на кожну з проекцій міндалин, проводимих щодня. Довжина хвилі становила 7,2 мм, потужність струму – 5 мВт/см², частота 40–45 ГГц. Збір біоптатів проводили до початку КВЧ-терапії, після 10-го сеансу і через 1 місяць після завершення лікування.

В експериментах по вивченню *in vitro* чутливості виділених від хворих штамів бактерій і безпосередньому впливу електромагнітного випромінювання КВЧ-діапазону з вказаними характеристиками бактерії суспендували в м'ясопептонному бульйоні (МПБ) і фізіологічному розчині. Бактеріальні суспензії вносили в пластикові чашки Петрі шаром в 4 мм або наносили на міліметрові мембранні фільтри. Зразки бактерій піддавали облученню електромагнітними хвилями при кімнатній температурі впродовж 30 і 60 хв. Контрольні зразки зберігали в аналогічних умовах без облучення. Після цього визначали кількість життєспроможних бактерій.

Отримані результати статистично обробляли [14].

Результати. Клінічно при об'єктивному огляді після 10 сеансів КВЧ-терапії встановлено достовірний терапевтичний ефект застосованого методу лікування. Позитивну динаміку в покращенні стану хворих спостерігали через 1 і 2 місяці після завершення лікування.

До початку КВЧ-терапії мікробна обсемененість тканин небних міндалин становила $(1,17 \pm 0,6) \cdot 10^7$ КОЕ/мл, після 10-го сеансу – достовірно не відрізнялася від початкової і становила $(7,01 \pm 0,5) \cdot 10^6$ КОЕ/мл, а через 1 місяць після закінчення КВЧ-терапії – достовірно знизилася до $(4,28 \pm 0,5) \cdot 10^4$ КОЕ/мл.

Мікрофлору, виділену з тканин міндалин до початку КВЧ-терапії, представляли в основному асоціації з двох-трьох патогенних і умовно-патогенних бактерій. Часто з тканин міндалин виділяли наступні гемолітичні штами:

Штамм	Кількість хворих, з яких виділили ізоляти, % від загальної кількості (n=257)
<i>S. pyogenes</i>	86±3
<i>S. aureus</i>	82±1,5
<i>H. influenzae</i>	53±4
<i>H. parainfluenzae</i>	27±3
<i>S. epidermidis</i>	51±5
<i>C. haemolyticum</i>	55±7
<i>C. pyogenes</i>	32±4,5
<i>M. catarrhalis</i>	38±6,2
<i>E. faecalis</i>	42±7
<i>S. alactiae</i>	61±4
<i>Peptostreptococcus Spp.</i>	40±4,5
<i>F. nucleatum</i>	41±5
<i>P. oralis</i>	22±3
<i>K. pneumoniae</i>	24±3,5
Інші види	16±4

При вивченні мікробного ландшафту тканин міндалин хворих після 10-го сеансу лікування видовий склад асоціацій і частота виділення штамів бактерій не відрізнялися від показників до початку курсу КВЧ-терапії. Через один місяць після завершення лікування з тканин міндалин не виділяли *S. epidermidis*, *H. parainfluenzae*, *P. oralis*. Частота виділення решти штамів бактерій, входять до складу асоціацій, була достовірно нижче:

Штамм	Кількість хворих, з яких виділили ізоляти, % від загальної кількості (n=257)
<i>S. pyogenes</i>	52±4
<i>S. aureus</i>	41±3,5
<i>H. influenzae</i>	18±2,7
<i>C. haemolyticum</i>	28±4
<i>C. pyogenes</i>	16±3
<i>M. catarrhalis</i>	14±2
<i>E. faecalis</i>	18±3
<i>S. alactiae</i>	25±3
<i>Peptostreptococcus Spp.</i>	35±4
<i>F. nucleatum</i>	26±2,8
<i>K. pneumoniae</i>	10±1,5
Інші види	4±0,5

Одним из механизмов терапевтического действия электромагнитного излучения КВЧ-диапазона можно было предполагать его прямое бактерицидное действие. Однако результаты исследования жизнеспособности выделенных штаммов бактерий *in vitro* показали, что использованное для лечения хронических тонзиллитов КВЧ-излучение не вызывало гибели бактерий, находящихся в жидкой фазе (физиологическом растворе, МПБ и на мембранных фильтрах) в течение 60 мин наблюдения (таблица).

диапазона на область проекции нёбных миндалин приводит к клиническому улучшению их состояния уже после 10 сеансов КВЧ-терапии. Положительный терапевтический эффект усиливается через 1–2 месяца после завершения курса лечения. В отличие от динамики клинического эффекта эрадикации миндалин от бактерий сразу после окончания курса КВЧ-терапии не происходит. Снижение уровня микробной обсеменённости тканей миндалин, уменьшение частоты выделения штаммов бакте-

Жизнеспособность бактерий (клинических изолятов) после облучения электромагнитными волнами КВЧ-диапазона в течение 60 мин

Бактерии	Условия опыта	Количество КОЕ/мл суспензии ($X \pm S_x$)		
		физиологический раствор	мясопептонный бульон	мембранные фильтры
<i>S. aureus</i>	Контроль	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^7$	$(4,05 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(4,1 \pm 0,4) \cdot 10^8$
	Облучение	$(4,0 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(4,2 \pm 0,5) \cdot 10^8$
<i>S. pyogenes</i>	Контроль	$(7,6 \pm 0,3) \cdot 10^8$	$(7,4 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(7,6 \pm 0,5) \cdot 10^8$
	Облучение	$(7,7 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(7,1 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(7,4 \pm 0,4) \cdot 10^8$
<i>H. influenzae</i>	Контроль	$(1,4 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(1,4 \pm 0,3) \cdot 10^8$	$(1,3 \pm 0,3) \cdot 10^8$
	Облучение	$(1,7 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(1,6 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(1,1 \pm 0,4) \cdot 10^8$
<i>S. epidermidis</i>	Контроль	$(9,6 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(9,5 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(9,3 \pm 0,3) \cdot 10^7$
	Облучение	$(9,4 \pm 0,3) \cdot 10^7$	$(9,3 \pm 0,4) \cdot 10^7$	$(8,8 \pm 0,6) \cdot 10^7$
<i>C. haemolyticum</i>	Контроль	$(3,4 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(3,3 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(3,9 \pm 0,3) \cdot 10^8$
	Облучение	$(3,5 \pm 0,2) \cdot 10^8$	$(3,3 \pm 0,4) \cdot 10^7$	$(4,1 \pm 0,5) \cdot 10^8$
<i>C. pyogenes</i>	Контроль	$(1,3 \pm 0,4) \cdot 10^7$	$(2,8 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(2,7 \pm 0,5) \cdot 10^8$
	Облучение	$(1,3 \pm 0,5) \cdot 10^7$	$(2,1 \pm 0,6) \cdot 10^8$	$(2,5 \pm 0,4) \cdot 10^8$
<i>M. catarrhalis</i>	Контроль	$(4,5 \pm 0,3) \cdot 10^8$	$(6,4 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(6,3 \pm 0,3) \cdot 10^7$
	Облучение	$(4,2 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(6,6 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(6,1 \pm 0,4) \cdot 10^7$

Примечание. $p > 0,05$ по сравнению с контролем.

Обсуждение результатов. Результаты проведённого исследования показывают, что патогенные и условно-патогенные бактерии являются одним из этиопатогенетических факторов развития разных форм хронического тонзиллита. Особенностью бактериального инфицирования тканей миндалин при хроническом тонзиллите является инфекция ассоциациями бактерий разных видов. Так, согласно [1], у 63,33 % обследованных из нёбных миндалин высевался β -гемолитический стрептококк группы А, из них у 8,33 % в виде монокультуры и у 55 % в ассоциации с другими видами кокков.

Лечение больных дозированным воздействием электромагнитных волн КВЧ-

рий, входящих в микробные ассоциации, эрадикация миндалин от *S. epidermidis*, *H. parainfluenzae*, *P. oralis* наблюдаются через 1 месяц после окончания курса КВЧ-терапии. Такая динамика изменения бактериальной обсеменённости миндалин позволяет исключить один из предполагаемых механизмов терапевтического действия излучения КВЧ-диапазона – бактерицидный эффект. Это положение подтверждают результаты изучения жизнеспособности бактерий после воздействия излучения КВЧ-диапазона *in vitro*.

Учитывая сложившиеся представления о патогенезе хронического тонзиллита, для расшифровки механизмов терапевтического действия КВЧ-терапии необходимо

изучать динамику изменения показателей других защитных факторов, в частности иммунной системы.

Выводы

1. В тканях миндалин больных хроническим тонзиллитом обнаруживаются в высоких титрах ассоциации бактерий родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, что позволяет предположить их роль в развитии хронического тонзиллита.

2. Проведение курса лечения электромагнитными волнами КВЧ-диапазона приводит к улучшению клинического состояния больных непосредственно после окончания курса КВЧ-терапии с последующей положительной динамикой в течение двух месяцев.

3. Количественные и качественные показатели микробной обсеменённости тканей миндалин непосредственно после окончания

курса КВЧ-терапии не изменяются. Через 1 месяц после лечебного курса достоверно снижаются показатели микробной обсеменённости миндалин, частота выделения штаммов, входящих в ассоциации, происходит частичная эрадикация некоторых бактерий.

4. В экспериментах *in vitro* электромагнитные волны КВЧ-диапазона не оказывают бактерицидного действия на штаммы бактерий, выделенные у наблюдавшихся больных.

5. Учитывая более медленную динамику изменения показателей микробной обсеменённости и отсутствие прямого бактерицидного действия излучения КВЧ-диапазона, можно предположить, что одним из ведущих механизмов терапевтического действия этого излучения является активация и нормализация неспецифического и специфического звеньев иммунитета системы больных.

Список литературы

1. Динамика микробиологических характеристик нёбных миндалин и кишечника у пациентов, перенёсших острый тонзиллит / Д. Д. Заболотная, К. Г. Селезнев, Е. С. Лавренъева [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2009. – № 4. – С. 30–35.
2. Маянский А. М. Микробиология для врачей (очерки патогенетической микробиологии) / А. М. Маянский. – Н. Новгород : НГМА, 1999. – 400 с.
3. Медицинская микробиология / под ред. В.И. Покровского. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 768 с.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Одесса: Астропринт, 1999. – 602 с.
5. Микробные ценозы носоглотки / Е. М. Бабич, И. В. Елисеева, В. И. Белозерский [и др.] // Микробиол. журн. – 1999. – Т. 61, № 3. – С. 63–70.
6. Березняков И. Г. Резистентность к антибиотикам: аригины, механизмы (пути преодоления) / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 4. – С. 18–22.
7. Березняков И. Г. Резистентность микробов к антибиотикам / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. – 1999. – № 1. – С. 27–31.
8. Пат. 38617А України МПК 7А61 № 5/2. Спосіб лікування хронічного тонзиліту / Філатов В. Ф., Негіна Л. С., Негіна С. А., Горлов О. О. ; заявник і патентовласник Харк. нац. мед. ун-т ; заявл. 01.08.01 ; опубл. 15.05.01 ; Бюл. № 4.
9. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
10. Правила и техника работы с материалом, поступающим для исследования в микробиологическую (клинической микробиологии) лабораторию : метод. указания. – М., 1999. – 63 с.
11. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами : метод. рекомендації. – Харків, 2000. – 35 с.
12. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний : метод. рекомендації / Н. А. Паний, Л. Г. Баранов, Ю. В. Салук, З. М. Никулина. – Минск, 2000. – 36 с.
13. Практикум по микробиологии / под ред. Н. Р. Егорова – М. : Изд-во МГУ, 1976. – 307 с.
14. Новиков Ф. А. Microsoft Office 97 в целом / Ф. А. Новиков, А. Д. Яценко. – СПб: ВHV – Санкт-Петербург, 1998. – С. 92–101.

Л.С. Негіна, І.П. Висеканцев, С.А. Негіна

МІКРОФЛОРА ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ТОНЗИЛІТОМ ПІСЛЯ ТЕРАПІЇ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИМИ ХВИЛЯМИ НВЧ-ДІАПАЗОНУ

Показано терапевтичний ефект лікування хворих хронічним тонзилітом за допомогою НВЧ-терапії безпосередньо після останнього сеансу. Через місяць на фоні позитивної динаміки клі-

нічного стану зменшується мікробне обсіменіння піднебінних мигдаликів асоціаціями бактерій і частота виділення штамів, які входять до складу асоціацій. Відбувається часткова ерадикація мигдаликів від деяких бактерій. В дослідях *in vitro* пряма бактерицидна дія НВЧ-випромінювання не встановлена.

Ключові слова: *хронічний тонзиліт, бактерії, надзвичайно високочастотна терапія, терапевтична дія, бактерицидна дія.*

L.S. Negipa, I.P. Vysekantsev, S.A. Negipa

**PALATAL TONSILS MICROFLORA OF PATIENT CHRONIC TONSILLITIS AFTER THERAPY
BY ELECTROMAGNETIC WAVES OF EHF-RANGE**

The treatment therapeutic effect of treatment of ill suffering from the chronic tonsillitis with the help of the EHF-therapy directly after the last session was shown. In a month against a background of the clinical state the microbial semination of tonsils by the associations of bacteria and the frequency of the strains discharge being a part of the associations decrease. A partial eradication of tonsils from some bacteria occurs. In the experiments *in vitro* a direct bactericidal effect of the EHF-radiation is not established.

Key words: *chronic tonsillitis, extremely-high frequent therapy, therapeutic effect, bactericidal effect.*

Поступила 02.07.10

УДК 796:[612.66+612.75]

О.В. Мусієнко, К.О. Крпівіна*Львівська державна фінансова академія**Львівський національний університет ім. Івана Франка*

МІОТОНОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЗАНЯТЬ ФІЗИЧНИМИ ВПРАВАМИ НА НЕФІКСОВАНІ СКОЛІОЗИ І–ІІ СТУПЕНЯ У МОЛОДИХ ЖІНОК

Проведено дослідження впливу оздоровчих тренувань за запропонованою методикою на функціональний стан організму студенток з нефіксованими сколіозами І–ІІ ступеня з використанням методу електроміотометрії. Показано, що запропонована методика занять, яка містить динамічні вправи в аеробному, аеробно-анаеробному режимах, статичні вправи Хатха-Йоги, релаксацію, значно ефективніша за загальноприйнятну методику занять студентів спеціальної медичної групи. Заняття за запропонованою методикою сприяють поліпшенню постави як під час утримання положення тіла, так і під час руху, зміцненню м'язового корсета тулуба, вирівнюванню тону м'язів спини на вигнутому і увігнутому боках хребта.

Ключові слова: сколіоз, тонус м'язів, оздоровчі тренування, вправи Хатха-Йоги.

Одним із поширених захворювань опорно-рухового апарату в молоді є сколіози – бокові викривлення хребта, які можуть негативно впливати на функцію серцево-судинної і дихальної систем.

Сколіоз належить до деформацій періоду зростання. Він починається і прогресує в юності, під час посиленого зростання тіла, наприклад, у пубертатні скачки зростання. Приблизно у 80 % усіх випадків причина виникнення викривлень невідома. Ці сколіози називають ідіопатичними (невідомо причинними). Такий сколіоз зустрічається у дівчаток приблизно в 4–7 разів частіше, ніж у хлопчиків. Ідіопатичний сколіоз немає нічого спільного з так званим «дитячим» сколіозом, він виникає в основному у фази прискороного зростання скелета. Решта (20 %) сколіозів виникає внаслідок природжених деформацій хребців, як, наприклад, синдром Кліппеля–Файля, захворювань нервово-м'язової системи, таких як, наприклад, поліомієліт, захворювання сполучних тканин, обміну речовин кісток, після травм і ампутацій внаслідок нещасних випадків або операцій злоякісних пухлин, а так само у дітей після операцій на серці або через виражену різницю довжини ніг [1, 2].

Сколіоз породжує більш-менш сильна зміна статики, що починається в стопах, но-

гах і стегнах, яка супроводжується нерівномірною по довжині і об'єму мускулатурою. Чим більше відхилення від середньої лінії, тим більше подовжуються і стоншуються відповідні м'язи. Вони стають в'ялими і врешті-решт, неактивними, втрачають свою підтримуючу функцію. Зміни форми стають можливими тільки тому, що це допускають м'язи. Вони подовжуються або коротшають залежно від того, в якому напрямі зрушується або повертається корпус. Іншими словами, відхилення корпусу праворуч і ліворуч можуть виникати тільки тоді, коли відповідні підтримуючі м'язи розслаблюються і подовжуються [3, 4].

Розроблена нами система оздоровчих тренувань містить динамічні фізичні вправи в аеробному та аеробно-анаеробному режимах, статичні вправи Хатха-Йоги, релаксацію, вправи у висі на гімнастичній стінці [5].

Метою даної роботи було з'ясувати вплив занять фізичними вправами за запропонованою методикою на студенток, які мали нефіксовані сколіози І–ІІ ступеня.

Матеріал і методи. Одним із об'єктивних і досить розповсюджених методів дослідження функціонального стану нервово-м'язової системи є метод електроміотометрії [6–8]. В даній роботі цей метод використано для визначення тренувального

ефекту від занять. У досліджуваних студенток визначали тонус напруження (ТН), тонус розслаблення (ТР) та амплітуду тонусу (АТ) м'язів. Показники тонусу м'язів визначались на широкому (ШМС) і трапецієподібному (ТМС) м'язах спини до початку занять і в кінці навчального року (в міотонах). Дослідження проведено на приладі «Тонус-1» [9] з прямим підключенням до нього універсального вольтметра В7-16. Заняття за запропонованою системою проводили протягом навчального року двічі на тиждень, по три академічних години (135 хв) у вечірній час. Кожне заняття складалось із шести частин. Навантаження після кожної частини контролювали за частотою серцевих скорочень.

У 1-й частині заняття (розминка), тривалість якої становила 17–20 хв, проводили вправи в русі: різні види ходьби, пересувань, стрибків, бігу та танцювальних кроків у режимі помірної потужності з метою адаптації організму до наступної роботи.

У 2-й частині заняття (20–25 хв) виконували вправи на всі м'язові групи, поточковим методом, при вертикальному положенні тіла, у великому та субмаксимальному режимах потужності, спрямовані на розвиток аеробної працездатності, координації рухів, гнучкості та сили м'язів рук і ніг.

У 3-й частині заняття (20–28 хв) виконували вправи на великі м'язові групи (у горизонтальному положенні тіла), поточковим методом, у режимі великої потужності з метою розвитку витривалості, гнучкості та сили м'язів ніг, черевного преса і спини.

У 4-й частині заняття (23–27 хв) проводили статичні вправи Хатха-Йоги, при горизонтальному положенні тіла, в ізометричному режимі потужності, спрямовані на поліпшення функціонального стану внутрішніх органів і систем організму, а також на розвиток гнучкості і сили м'язів.

П'ята частина занять (10–15 хв) – це релаксація із психорегулюванням, спрямованим на послідовне розслаблення окремих груп м'язів (з метою відпочинку), прискорення відновлювальних процесів в організмі та регулювання емоційного стану.

У 6-й частині заняття (10–23 хв) проводили статичні вправи Хатха-Йоги, головню в положенні сидячи, спрямовані на нормалізацію функціонального стану організму після релаксації та на розвиток гнучкості, вправи у висі на гімнастичній стінці.

Отже, на кожному занятті виконували динамічну роботу в помірному, великому та

субмаксимальному режимах потужності, яка сприяє поліпшенню функціонального стану серцево-судинної й дихальної систем, та статичну роботу ізометричної потужності, що нормалізує функції всіх внутрішніх органів і систем організму, активізує процеси після динамічної роботи, а також сприяє розвитку фізичних якостей (витривалості, спритності, сили, гнучкості). Спеціальні вправи у висі на гімнастичній стінці ведуть, серед іншого, до поліпшення стану м'язів спини, живота, кінцівок, сприяють випрямленню хребта.

Результати. За результатами медичного огляду сформували дві групи обстежуваних з нефіксованими сколіозами в грудному відділі хребта І і ІІ ступеня для визначення впливу різних форм занять на поліпшення постави. Групу І (контрольну) сформували із 13 студенток, які протягом навчального року займалися у спеціальній медичній групі. Група ІІ (експериментальна) складалась з 12 осіб, які займалися вправами за розробленою програмою з елементами аеробіки, Хатха-Йоги та вправами у висі на гімнастичній стінці.

Аналіз одержаних результатів на початку навчального року засвідчив, що в показниках тонусу широкого та трапецієподібного м'язів спини різниці між І і ІІ групами немає (таблиця).

У групі І на вигнутому боці хребта ТН на ТМС становив $(62,7 \pm 5,7)$ міотона, ТР – $(37,0 \pm 4,7)$ міотона, АТ – $(25,1 \pm 1,8)$ міотона. На увігнутому боці хребта ТН був вищим на 28,0 % і становив $(80,3 \pm 5,0)$ міотона, ТР – дуже високий і становив $(64,0 \pm 3,6)$ міотона (на 73,0 % вище); АТ – значно нижча від вигнутого боку (на 25,9 %) і становила всього $(16,1 \pm 3,2)$ міотона ($p > 0,95$).

Схожа ситуація спостерігалася і в показниках тонусу на ШМС. Тут різниця між вигнутим і увігнутим боками хребта становила в ТН 28,4 %, ТР – 39,0 %, АТ – 14,0 % ($p > 0,95$).

Наприкінці навчального року в спеціальній медичній групі відбулись незначні поліпшення, однак зафіксовані показники м'язового тонусу мало відрізнялися від вихідних даних ($p < 0,9$).

У ІІ групі, крім того що зміцнилися м'язи спини, зменшилась асиметрія м'язового тонусу між правим і лівим боками.

Так, ТН на ТМС з вигнутого боку хребта зріс з $(61,2 \pm 5,3)$ до $(81,2 \pm 3,2)$ міотона, з увігнутого – з $(79,0 \pm 6,9)$ до $(83,7 \pm 2,5)$ міотона, що становить усього 3,0 % асиметрії. Сут-

Середньостатистичні показники тону м'язів спини при функціональних сколіозах на початку (чисельник) та наприкінці (знаменник) навчального року в контрольній (I) та експериментальній (II) групах

Група	Напрямок сколіозу	ТМС			ШМС		
		ТН	ТР	АТ	ТН	ТР	АТ
I	В	$62,7 \pm 5,7$ $63,1 \pm 3,7$	$37,0 \pm 4,7$ $37,0 \pm 3,6$	$25,1 \pm 1,8$ $25,6 \pm 1,6$	$58,1 \pm 5,7$ $58,1 \pm 2,9$	$42,3 \pm 5,0$ $40,1 \pm 2,7$	$18,7 \pm 1,9$ $20,1 \pm 2,0$
	У	$80,3 \pm 5,0$ $80,0 \pm 3,8$	$64,0 \pm 3,6$ $63,7 \pm 3,8$	$15,9 \pm 3,0$ $16,1 \pm 3,2$	$74,6 \pm 5,1$ $75,8 \pm 2,7$	$58,8 \pm 4,4$ $56,1 \pm 2,6$	$16,1 \pm 2,3$ $19,4 \pm 2,4$
II	В	$61,2 \pm 5,3$ $81,2 \pm 3,2$	$36,2 \pm 4,6$ $36,1 \pm 1,4$	$25,6 \pm 1,7$ $44,7 \pm 0,5$	$57,6 \pm 5,4$ $79,6 \pm 1,8$	$41,0 \pm 3,7$ $35,7 \pm 2,6$	$20,4 \pm 1,9$ $43,3 \pm 2,0$
	У	$79,0 \pm 6,9$ $83,7 \pm 2,5$	$63,4 \pm 4,5$ $38,1 \pm 2,0$	$15,6 \pm 3,1$ $44,9 \pm 2,4$	$76,3 \pm 5,1$ $81,5 \pm 1,9$	$60,3 \pm 4,6$ $38,6 \pm 1,0$	$17,0 \pm 2,1$ $43,8 \pm 2,4$

Примітка. В – вигнутий бік хребта; У – увігнутий.

тево знизився (на 69,4 %) ТР на цьому м'язі з увігнутого боку хребта, його показники дорівнювали ($8,1 \pm 2,0$) міотона, що всього на 5,5 % відрізняє їх від вигнутого боку; АТ стала майже однакою з обох боків ($p > 0,95$).

Різниця ТН на ШМС між увігнутим і вигнутим боками стала ще меншою і становила всього 2,3 %, а АТ – 1,1 %, тобто була майже однакою з обох боків.

Спостереження засвідчили, що у студенток цієї групи значно поліпшилася постава, вони стали рівніше тримати спину як під час ходи, так і під час сидіння. За їхньою суб'єктивною оцінкою, утримання правильного положення тіла стало невимушеним.

Список літератури

1. Burwell R. G. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls – a double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy / R. G. Burwell, R. K. Aujla, M. P. Grevitt [et al.] // *Scoliosis*. – 2009. – V. 4, № 24. – P. 765–769.
2. Dmitrieva G. P. New approach to objective diagnostics of polyfunctional disorders of the neuromuscular regulation in children with various forms of spine deformities / G. P. Dmitrieva, M. Y. Karganov, N. N. Khlebnikova [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2002. – V. 91. – P. 126–129.
3. Goldberg C. J. Left thoracic curve patterns and their association with disease / C. J. Goldberg, D. P. Moore, E. E. Fogarty [et al.] // *Spine*. – 1999. – V. 24. – P. 1228–1233.
4. Max J. E. Attention deficit hyperactivity disorder and neurocognitive correlates after childhood stroke / J. E. Max, K. Mathews, F. F. Manes [et al.] // *J. Intern. Neuropsychol. Soc.* – 2003. – V. 9, № 6. – P. 815–829.
5. Кравівіна К. О. Нетрадиційний підхід до традиційної фізичної культури / К. О. Кравівіна, О. В. Мусієнко. – Львів: Видавничий центр ЛНУ ім. Івана Франка, 2006. – 300 с.
6. Гурфинкель В. С. Скелетная мышца: структура и функция / В. С. Гурфинкель, Ю. С. Левик. – М.: Наука, 1985. – 142 с.
7. Кравивина Е. А. Оздоровительно-лечебное влияние йоги при нарушениях осанки / Е. А. Кравивина // *Организация и методика физкультурно-оздоровительной и спортивной работы: матер. II науч.-метод. конф.* – Казань, 1993. – С. 83–84.
8. Фанагорская Т. П. Оценка адаптации организма спортсменов к гипоксии по показателям нервной и мышечной системы / Т. П. Фанагорская, Т. А. Тониян, Э. М. Синельникова // *Теор. и практ. физ. культ.* – 1967. – № 12. – С. 41–44.
9. Электромеханический тонометр на основе прецизионного серийного резистора / В. И. Чукарин, А. Н. Руднев, В. П. Горобец, Ю. Н. Шипуш // *Теор. и практ. физ. культ.* – 1976. – № 7. – С. 70–72.

Е.В. Мусиенко, Е.А. Крапивина

МИОТОНОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЗАНЯТИЙ ФИЗИЧЕСКИМИ УПРАЖНЕНИЯМИ НА НЕФИКСИРОВАННЫЕ СКОЛИОЗЫ I–II СТЕПЕНИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

Проведены исследования влияния оздоровительных тренировок по предложенной методике на функциональное состояние организма студенток с нефиксированными сколиозами I–II степени с использованием метода электромиотонометрии. Показано, что предложенная методика занятий, содержащая динамические упражнения в аэробном, аэробно-анаэробном режимах, статические упражнения Хатха-Йоги, релаксацию, значительно эффективнее общепринятой методики занятий студентов специальной медицинской группы. Занятия по предложенной методике способствуют улучшению осанки как при поддержании положения тела, так и во время движения, укреплению мышечного корсета туловища, выравниванию тонуса мышц спины на выгнутой и вогнутой сторонах позвоночника.

Ключевые слова: сколиоз, тонус мышц, оздоровительные тренировки, упражнения Хатха-Йоги.

O.V. Musiyenko, K.O. Krapivina

MIOTONOMETRIC DETERMINATION OF THE INFLUENCE OF PHYSICAL EXERCISES ON YOUNG WOMEN WITH UNFIXED SCOLIOSIS OF I–II DEGREES

Studies of the influence of the health trainings on the functional state of organism of students with unfixed scoliosis of I–II degrees are conducted by the method of electromiotonometrics. The offered method of exercises, namely the dynamic exercises in aerobic, aerobic-anaerobic regimes, static exercises of Hatha Yoga, relaxation, proved to be considerably more effective than the generally accepted method of exercises for students of special medical group. In experimental group after course of exercises by the offered method the improvement of carriage both at static and during motion was observed, tone of muscles at concave side of spine decreased, at protuberant – rose.

Key words: scoliosis, tone of muscles, health trainings, exercises of Hatha Yoga.

Поступила 25.06.10

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.828.6

А.В. Бондаренко, С.І. Похил*, В.М. Козько, Д.В. Кацапов*Харківський національний медичний університет***ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України»,
м. Харків*

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРАЗНОЇ ЛАНЦЮГОВОЇ РЕАКЦІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ БАРТОНЕЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Проведено лабораторно-клінічне випробовування методу ПЛР-детекції бартонел в зразках крові з використанням праймерних систем *groV* і *par31*. Не зафіксовано зниження рівня специфічності, чутливості та відтворюваності методу. Останній може застосовуватись не лише з метою лабораторної діагностики, але й як експресний метод контролю якості етіотропної терапії бартонельозної інфекції.

Ключові слова: бартонельоз, праймерні системи, контроль якості терапії.

Специфічна лабораторна діагностика бартонельозної інфекції необхідна як для верифікації діагнозу захворювання, так і для контролю якості етіотропної терапії. Одним з найбільш перспективних методів лабораторної діагностики є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дозволяє виявити генетичний матеріал бактерії і в даний час широко застосовується для індикації й ідентифікації патогенних мікроорганізмів. ПЛР використовується для детекції бартонел в клінічному матеріалі і, будучи експрес-методом в порівнянні з серологічною і бактеріологічною діагностикою, дозволяє поставити діагноз протягом 6–8 годин від моменту отримання зразка.

В порівнянні з іншими методами ПЛР володіє чисельними перевагами: високою специфічністю і чутливістю, ефективністю і продуктивністю. Специфічність її визначається послідовністю праймерів і гібридаційних зондів. Завдяки високій чутливості ПЛР специфічна нуклеїнова кислота може бути виявлена в зразках, з яких бактерію не вдається ізолювати. Крім того, даний метод дозволяє досліджувати раніше зібрані зразки, які зберігаються при низьких температурах, що може бути корисним при проведенні ретроспективних досліджень.

Метою дослідження було випробування праймерних систем *groV* і *par31* на модельних (штучно створених) і клінічних зразках для визначення рівня специфічності, чутливості та відтворюваності результатів ПЛР-індикації збудника бартонельозної інфекції.

Матеріал і методи. Методом ПЛР-детекції із застосуванням праймерних систем *groV* (передній олігонуклеотид – 5'-CGTGACGTACATCCTACA-3', зворотний – 5'-AACAGCAGCTCCTGAATC-3') і *par31* (передній олігонуклеотид – 5'-TTCTAGGAGTTGAAACCGAT-3', зворотний – 5'-GAAACACCACCAGCAACATA-3') проведено тестування 23 зразків крові: 3 – від клінічно здорових осіб (негативний контроль); 2 – штучно контаміновані суспензією з типового штаму *Bartonella henselae* CCUG 30454 BT (концентрація наближено становила $(5,1 \pm 2,1) \cdot 10^4$ б.к./мл) та корпускулярного діагностикума *B. quintana* (концентрація наближено становила $(8,6 \pm 1,4) \cdot 10^5$ б.к./мл); 18 – від пацієнтів з бартонельозною інфекцією, кров у яких була відібрана на різних етапах розвитку інфекційного процесу (11 – на початку гострого періоду захворювання до проведення антибіотикотерапії, 1 – на етапі хронічного періоду, 6 – у реконвалесцентів при завершенні курсу

© А.В. Бондаренко, С.І. Похил, В.М. Козько, Д.В. Кацапов, 2011

етіотропної терапії і зникнення симптомів гострого захворювання). При підготовці модельних і зразків клінічного матеріалу для ПЛР-детекції *Bartonella spp.* використовували набори реагентів ТОВ «IsoGene Lab. Ltd.» (м. Москва): «Комплект реактивів для універсальної пробоподготовки» і «Набір реагентів для виділення ДНК із біологічного матеріалу» – Diatom DNA Prep 100.

Дослідження зразків методом ПЛР-детекції здійснювали за допомогою ДНК-ампліфікатора Amply-25, твердофазного термостату для мікропробірок ТЕРМО 48, охолоджувача мікропробірок ТЕТА-2, центрифуги швидкісної для мікропробірок СМ-50, приладу для горизонтального електрофорезу S-2N, джерело постійного струму для електрофорезу БПЕ-2, УФ-трансліюмінатора TUV-2, відеосистеми для документування результатів електрофорезу ViTram Photo, дозаторів одноканальних «Termo-Labsystems» із перемінним об'ємом зі змінними наконечниками для відбору об'ємів – 10, 20, 100, 200 і 1000 мкл, та ін.

Результати. Результати дослідження зразків крові методом ПЛР-детекції бартонел (*B. henselae*, *B. quintana*) із застосуванням праймерних систем *groV* і *par31* наведені в таблиці. Аналіз узагальнених результатів дослідження зразків крові хворих і клінічно здорових людей дозволяє зробити ряд попередніх висновків, які через обмеженість кількості експериментальних спостережень неправомірно розглядати як остаточні. При дотриманні протоколу універсальної підготовки зразка для детекції методом ПЛР бартонел не було відмічено зниження рівня специфічності, чутливості та відтворюваності методу при тестуванні зразків клінічного матеріалу в порівнянні з модельними зразками.

Результати ПЛР-детекції B. henselae і B. quintana в зразках крові при використанні систем праймерів groV і par31

Походження зразків крові	Кількість зразків	Позитивний результат із системою	
		<i>groV</i>	<i>par31</i>
Клінічно здорові волонтери	3	0	0
Волонтер «П» (зразок, контамінований <i>B. henselae</i> CCUG 30454 BT)	1	1	1
Волонтер «П» (зразок, контамінований <i>B. quintana</i> , суміш штамів «Ш» і «Д»)	1	0	1
Хворі на БІ (ХКП і БА), початок гострого періоду клінічних проявів	11	3	7
Хворий «І» з хронічним перебігом БА	1	0	1
Реконвалесценти, які пройшли курс етіотропної терапії, ХКП	6	0	0

Як і у випадку з модельними зразками, так і при дослідженні методом ПЛР зразків клінічного матеріалу підтверджено, що застосування праймерної системи *groV* дозволяє детектувати вид *B. henselae*, а праймерної системи *par31* – *B. henselae* і *B. quintana*. При дослідженні зразків крові клінічно здорових людей і реконвалесцентів, які пройшли курс антибіотикотерапії хвороби від котячої подряпини, результати ПЛР (в усіх відтвореннях) із обома системами праймерів були негативними, що дозволяє розглядати ПЛР як експресний метод контролю якості етіотропної терапії бартонельозної інфекції. Результат тестування зразка крові хворого «І» з хронічним перебігом бацілярного ангіоматозу підтверджує висновок зарубіжних авторів [1–4] про те, що збудником бацілярного ангіоматозу може бути не лише вид *B. henselae*, але й *B. quintana*. В усіх випадках наших експериментів із зразками крові, при позитивному результаті ПЛР з використанням праймерної системи *groV* був отриманий позитивний результат і при відтворенні реакції із системою праймерів *par31*, а в 4 (36,4 %) випадках лише при застосуванні останньої системи праймерів спостерігали утворення визначеного розміру амплікону.

Хоча при тестуванні зразків крові від хворих на бартонельозну інфекцію в гострому періоді частота позитивних результатів ПЛР з праймерною системою *par31* становить 63,7 %, а з *groV* – 27,3 %, через обмежену кількість експериментальних спостережень (n=11) не вдалося із статистичною достовірністю (p>0,05) довести вищу ефективність ПЛР-детекції бартонел із використанням системи праймерів *par31*.

Слід також вказати, що на відміну від результатів ПЛР-детекції бартонел із допо-

могою системи праймерів *rpoB* при використанні *pap31* візуалізувались амплікони не лише визначеного розміру, а й інші гетеротипні за розміром (неспецифічні). Це може бути обумовлено багатьма причинами: неоптимальністю температурних режимів відтворення ПЛР, характеристиками самої праймерної системи *pap31*, існуванням геногруп і генотипів у виду *B. henselae*, які встановлено на основі відмінностей гена *pap31* [5–8].

В цілому рівень результативності ПЛР-детекції *B. henselae* при застосуванні праймерів *pap31* в наших дослідженнях зразків крові від хворих на бартонельозну інфекцію порівняний з даними [9], в яких позитивний результат ПЛР із цими праймерами склав 39,1 % при тестуванні пунктатів лімфатичних вузлів. Автори [9] встановили, що по-

казник результативності ПЛР-детекції *B. henselae* у перехресному співставленні праймерних систем ITS, *groEL* і *pap31* становить 0,50, 0,91 та 0,99 відповідно.

Висновки

Проведено лабораторно-клінічне випробування методу ПЛР-детекції бартонел в зразках крові різного походження (від клінічно здорових і хворих на бартонельозну інфекцію) з використанням праймерних систем *rpoB* і *pap31*. При дотриманні протоколу універсальної підготовки клінічних зразків для дослідження не зафіксовано зниження рівня специфічності, чутливості та відтворюваності методу. Він може застосовуватись не лише з метою лабораторної діагностики, але й як експресний метод контролю якості етіотропної терапії бартонельозної інфекції.

Список літератури

1. Anderson B. E. Bartonella spp. as emerging human pathogens / B. E. Anderson, M. A. Neumann // Clin. Micro. Rev. – 1997. – Vol. 10. – P. 203–219.
2. Chomel B. B. Cat scratch disease and bacillary angiomatosis: A review / B. B. Chomel // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. – 1996. – Vol. 15, №3. – P. 1061–1073.
3. Multiple recurrent bacillary angiomatosis due to Bartonella quintana in an HIV-infected patient / P. Colson, L. Lebrun, M. Drancourt [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 15. – P. 178–180.
4. Maurin M. Bartonella (Rochalimaea) quintana infections / M. Maurin, D. Raoult // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9. – P. 273–292.
5. Predominance of two Bartonella variants among cat scratch disease patients in the Netherlands / A. M. C. Bergmans, J. F. P. Schellekens, J. D. A. Van Embden, L. M. Schouls // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34. – P. 254–260.
6. Bartonella henselae pap31, an extracellular matrix adhesin, binds the fibronectin repeat III₁₃ module / S. M. Dabo, A. W. Confer, B. E. Anderson, S. Gupta // Infection and Immunity. – 2006. – Vol. 74, № 5. – P. 2513–2521.
7. New serotype of Bartonella henselae in endocarditis and cat-scratch disease / M. Drancourt, R. Birtles, G. Chaumentin [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 441–443.
8. Comparison of different DNA fingerprinting techniques for molecular typing of Bartonella henselae isolates / A. Sander, M. Ruess, S. Bereswill [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 2973–2981.
9. Zeaiter Z. Genomic variation of Bartonella henselae strains detected in lymph nodes of patients with cat scratch disease / Z. Zeaiter, P.-E. Fournier, D. Raoult // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1023–1030.

А.В. Бондаренко, С.И. Похил, В.Н. Козько, Д.В. Кацапов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БАРТОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Проведено лабораторно-клиническое испытание метода ПЦР-детекции бартонелл в образцах крови с использованием праймерных систем *rpoB* и *pap31*. Не зафиксировано снижения уровня специфичности, чувствительности и воспроизводимости метода. Последний может применяться не только в целях лабораторной диагностики, а также как экспресс-метод контроля качества этиотропной терапии бартонеллезной инфекции.

Ключевые слова: бартонеллез, праймерные системы, контроль качества терапии.

A.V. Bondarenko, S.I. Pochil, V.N. Kozko, D.V. Katsapov

USAGE OF POLYMERASE CHAIN REACTION FOR BARTONELLA INFECTION DIAGNOSTICS

Laboratory-clinical test of bartonella PCR-detection method in blood samples with the use of primer systems *rpoB* and *pap31* is conducted. It is not fixed decrease in level of specificity, sensitivity and reproducibility of a method. The last one can be applied not only with a view of laboratory diagnostics, but also as the express method of bartonella infection etiotropic therapy quality monitoring.

Key words: bartonellosis, praimer system, therapy quality monitoring.

Поступила 09.07.10

УДК 616.98:578.828:343.81-058.56(477.54)

**В.М. Козько, О.В. Загороднєва, А.В. Гаврилов,
А.Ю. Гаврилова, Л.А. Масюк**

Харківський національний медичний університет

ПРОБЛЕМА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЛІКУВАЛЬНИХ УСТАНОВАХ ЗАКРИТОГО ТИПУ КРИМІНАЛЬНО-ВИКОНАВЧОЇ СИСТЕМИ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

На сьогодні епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні, яка розвивається під впливом практики споживання ін'єкційних наркотиків і незахищеного сексу, не має тенденції до скорочення й досягла найнебезпечніших у Європі масштабів. Дискримінація і стигматизація ВІЛ-позитивних є серйозною перешкодою на шляху здійснення ефективної профілактики ВІЛ/СНІДу та сприяє поширенню даної інфекції, особливо в установах кримінально-виконавчої системи, де концентрація хворих на ВІЛ/СНІД зростає з кожним роком.

Ключові слова: ВІЛ/СНІД, споживачі ін'єкційних наркотиків, в'язні, стигматизація ВІЛ-позитивних.

На сьогодні епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні, яка розвивається під впливом практики споживання ін'єкційних наркотиків і незахищеного сексу, не має тенденції до послаблення й досягла найнебезпечніших у Європі масштабів [1]. За даними МОЗ України, показник розповсюдженості ВІЛ/СНІДу в Україні становить 1,4 % [2]. Щорічно число нових зареєстрованих випадків зростає. На 1 червня 2010 р. в країні офіційно зареєстровано 169539 випадків ВІЛ-інфекції (143284 серед дорослих), 33415 випадків захворювання на СНІД (32492 серед дорослих), 19083 хворих померло від СНІДу (18811 дорослих) [1]. Ці цифри значно занижені, оскільки відображають лише випадки, зареєстровані серед людей, які мали безпосередній контакт з офіційними установами, що здійснюють тестування.

Розповсюдженість ВІЛ-інфекції серед в'язнів вища, ніж у цілому серед населення в усіх державах-членах Європейського регіону ВООЗ [2, 3]. При цьому результати досліджень, які були проведені в європейських країнах, демонструють значний розмах в показниках розповсюдженості ВІЛ-інфекції серед осіб, які перебувають в установах кримінально-виконавчої системи. За даними багатьох спостережень, епідемія ВІЛ/СНІДу в країнах, що розвиваються, та в країнах з перехідною економікою почала

розповсюджуватися з середовища споживачів ін'єкційних наркотиків [4–5]. У світовому масштабі частка випадків зараження на ВІЛ/СНІД, безпосередньо зумовлених споживанням ін'єкційних наркотиків, складає близько 10 %; в Україні ця цифра сягає близько 60 % [1, 6]. Кількість нових випадків ВІЛ-інфекції, які зустрічаються серед споживачів ін'єкційних наркотиків, продовжує зростати та за останні 5 років збільшилась практично у 20 разів. За офіційною статистикою, станом на 1 червня 2010 р. зареєстровано 83625 (58,36 %) таких випадків [1].

В цих умовах пріоритетного значення набувають захист персоналу і поліпшення профілактичних заходів в установах кримінально-виконавчої системи. Однак стигматизація та дискримінація ВІЛ-позитивних змушує людей замовчувати свою хворобу. Це є серйозною перешкодою на шляху здійснення ефективної профілактики ВІЛ/СНІДу та сприяє поширенню даної інфекції [4, 7].

Мета дослідження – вивчення і аналіз ставлення до ВІЛ-інфікованих медичних працівників і пацієнтів лікувальної установи закритого типу кримінально-виконавчої системи та їх поінформованості щодо профілактики ВІЛ-інфекції.

Об'єкт дослідження. Нами було обстежено 28 медичних працівників (віком від 24 до 69 років) і 53 хворих на різні захворю-

© В.М. Козько, О.В. Загороднєва, А.В. Гаврилов, 2011

вання, за винятком ВІЛ/СНІДу (віком від 18 до 60 років), лікувальної установи закритого типу кримінально-виконавчої системи у Харківській області.

Результати. Виявилось, що, незважаючи на 30-літню історію існування проблеми даного грізного захворювання, про різницю між ВІЛ-інфекцією та СНІДом знають лише 61 % медичних працівників і 21 % в'язнів. На питання «Чи можете Ви бути носієм ВІЛ і не знати про це?» відповіли «так» тільки 54 й 60 % осіб відповідних категорій. Проте всі медичні працівники усвідомлюють, що СНІД є невиліковним захворюванням. Натомість 36 % пацієнтів лікувальної установи закритого типу вважають, що СНІД можна вилікувати.

Опитування медичних працівників відносно шляхів передачі та профілактики ВІЛ виявило достатній рівень володіння інформацією. Серед респондентів – пацієнтів лікувальної установи закритого типу – про ставлений шлях передавання інфекції знають 85 %, про зараження при повторному використанні нестерильних голок, шприців, татуажі, переливанні крові, через медичні інструменти – 34–68 %. Значна кількість медичних працівників (79 %) боїться заразитися ВІЛ-інфекцією при виконанні своїх професійних обов'язків. Однак, якщо б довелося лікувати й доглядати за хворим на ВІЛ/СНІД, маючи право вибору, 71 % з них виконували б свої професійні обов'язки.

На жаль, 13 % пацієнтів лікувальної установи закритого типу взагалі не мають уявлення про профілактику ВІЛ/СНІДу, 64 % вважають необхідним залучення засобів масової інформації для попередження розповсюдження хвороби, 57 % підтримують пропаганду здорового способу життя, 54 % знають про використання презерватива при безладних статевих зв'язках, 34 % приділяють увагу стерилізації медичного інструментарію. Найбільше неправильних відповідей було отримано на питання про доцільність застосування москітних сіток (19 %) і посилення ветеринарного нагляду (11 %).

Більшість (66 %) респондентів – пацієнтів лікувального закладу – оцінює свій рівень знань як незадовільний та вважає за необхідне проведення лекцій з профілактики ВІЛ-інфекції. Вагома частка опитуваних в обох групах знає про те, що щеплення проти ВІЛ не існує. Обидві категорії респондентів (100 % медичних працівників і 76 % в'язнів) впевнені, що тільки за аналізом крові можна дізнатися про зараженість ВІЛ.

Анкетування показало існування відкритої соціальної агресії до хворих на ВІЛ/СНІД: проти ізоляції їх від суспільства висловились 36 % медичних працівників і 34 % в'язнів. Всупереч цьому почуття ненависті та презирства до ВІЛ(+) пацієнтів не є притаманними для всіх опитуваних; співчуття виказали 75 % медичних працівників і 40 % в'язнів, жалість – 32 та 21 %, жах – 19 та 26 % відповідно. Кількість байдужих виявилась однаковою для обох груп – по 14 %. Взагалі не змогли відповісти на дане запитання 15 % пацієнтів лікувальної установи закритого типу.

Беручи до уваги факт існування стигматизації ВІЛ-інфікованих у суспільстві, 86 % медичних працівників і 23 % пацієнтів тримали б в таємниці факт інфікування члена їхньої родини.

Всі опитувані медичні працівники бачать проблему епідемії ВІЛ/СНІДу як державну. Лише 55 % респондентів іншої групи вважають, що на сьогодні розповсюдження ВІЛ загрожувє населенню України.

Стосовно правових питань найбільшу обізнаність показав медичний персонал: про кримінальну відповідальність за зараження ВІЛ-інфекцією інформовані 86 % медичних працівників і 55 % в'язнів.

З явищем дискримінації у суспільстві згідна більшість респондентів в обох групах: вважають, що в Україні достатньо дотримуються права ВІЛ-інфікованої людини тільки 42 % медичних працівників та 11 % пацієнтів лікувальної установи закритого типу. Проте 11 та 59 % відповідно не бачать необхідності поліпшення законодавчої бази України відносно захисту прав ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД.

Практично весь медичний персонал, який працює з даною категорією хворих, не вважає себе юридично захищеним: за поліпшення законодавчої бази України відносно захисту прав медичних працівників висловилося 96 % медиків.

Таким чином, анкетування медичних працівників та хворих лікувальної установи закритого типу кримінально-виконавчої системи дало можливість зробити наступні висновки.

Ізоляція в'язнів має свої наслідки у вигляді їхньої низької обізнаності щодо проблеми ВІЛ/СНІДу.

Значна кількість пацієнтів лікувальної установи закритого типу впевнена відносно можливості вилікування від СНІДу. Це означає, що задля здобуття короткочасної фізичної насолоди ці люди готові заплатити своїм

життям, самі цього не підозрюючи. Наслідки ми спостерігаємо щомісяця в статистиці у вигляді нових випадків ВІЛ/СНІДу.

Хоча більшість медичних працівників боїться заразитися ВІЛ при виконанні своїх професійних обов'язків, вони все одно б лікували та доглядали за хворими на ВІЛ/СНІД, навіть якщо був би вибір.

Значна частка медичного персоналу тримала б в таємниці ВІЛ(+) статус члена своєї родини, оскільки в нашому суспільстві існує високий рівень стигматизації відносно ВІЛ-інфікованих.

Майже весь медичний персонал, який працює з хворими на ВІЛ/СНІД, вважає необхідним поліпшення законодавчої бази відносно захисту своїх прав через високий ризик можливого інфікування. Натомість значна більшість як медиків, так і в'язнів проти поліпшення законодавства України стосовно захисту прав ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, що є, на наш погляд, кристальною стигматизацією суспільства взагалі, тому що кримінально-виконавча система є віддзеркаленням нашого суспільства з його проблемами і хворобами.

Список літератури

1. МБФ «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине». Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции/СПИД в Украине. Режим доступа: <http://www.aidsalliance.org.ua/cgi-bin/index.cgi?url=/ru/library/statistics/index.htm>
2. Охорона здоров'я в Державному департаменті України з питань виконання покарань / С. Б. Живаго, С. Б. Мацько, Н. Є. Кожан [та ін.] – К. : СНІД Фонд Схід-Захід, 2009. – 256 с.
3. В зоне особого риска ВИЧ/СПИДа: Молодежь в странах Восточной Европы и Центральной Азии : Конференция на уровне министров «Срочные меры в ответ на эпидемию ВИЧ/СПИДа в Содружестве Независимых Государств». – Москва, 31 марта – 1 апреля 2005 г. Режим доступа: http://www.unodc.org/pdf/russia/session%20paper%20young%20people_rus.pdf
4. Проблемы здоровья заключенных – ВИЧ-инфекция, наркотики, туберкулез / факты и цифры. – Копенгаген–Мадрид, 29 октября 2009 г. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0012/103512/92295R_FS_Prison.pdf
5. ONCHR, UNAIDS. HIV/AIDS and Human Rights International Guidelines, Revised Guideline 6: Access to prevention, treatment, care and support. Geneva, August 2002.
6. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків / Розробники : С. Н. Антоняк, А. О. Боброва, В. І. Курпіта. Затверджено МОЗ України. – К., 2010. – 164 с.
7. Гройсман Д. Дискриминация ЛЖВС в Украине «УЗАКОНЕННАЯ СТИГМА» / Д. Гройсман. – М., 2008. Режим доступа: http://2008.eecaas.org/file/3May_3Ses_Groisman.pdf

В.Н. Козько, О.В. Загороднева, А.В. Гаврилов, А.Ю. Гаврилова, Л.А. Масюк **ПРОБЛЕМА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗАКРЫТОГО ТИПА** **КРИМИНАЛЬНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

На сегодня эпидемия ВИЧ/СПИДа в Украине, которая развивается под влиянием практики употребления инъекционных наркотиков и незащищённого секса, не имеет тенденции к сокращению и достигла наиболее опасных в Европе масштабов. Дискриминация и стигматизация ВИЧ-положительных являются серьёзным барьером на пути осуществления эффективной профилактики ВИЧ/СПИДа и способствуют распространению данной инфекции, особенно в учреждениях криминально-исполнительной системы, где концентрация больных с ВИЧ/СПИДом увеличивается с каждым годом.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД, употребление инъекционных наркотиков, заключённые, стигматизация ВИЧ-положительных.

V.N. Kozko, O.V. Zagorodneva, A.V. Gavrylov, A.Yu. Gavrylova, L.A. Masiuk **HIV-INFECTION PROBLEM IN HOSPITALS OF CLOSED TYPE OF CRIMINAL-EXECUTIVE SYSTEM IN** **KHARKOV REGION**

HIV/AIDS epidemic in Ukraine is at highest rate in Europe. There is no reduce tendency. Injecting drug use and unprotected sex are still the main modes of transmission. Discrimination and stigmatization of HIV-positive individuals are serious barrier on the path of the effective HIV/AIDS prevention strategies and aid growth of this infection, especially in the facilities of criminal-executive system, where concentration of HIV/AIDS patients increases every year.

Key words: HIV/AIDS, injecting drug use, prisoners, stigmatization of HIV-positive.

Поступила 13.07.10

УДК 616.83-005:577.1:542.231.2

Н.О. Пентюк*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

МЕТАБОЛІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ

У хворих на хронічні гепатити реєструється значне підвищення рівнів гомоцистеїну в сироватці крові, при цьому у 30 % з них виявляється гіпергомоцистеїнемія і лише у 27 % – оптимальні рівні гомоцистеїну. Збільшення стадії фіброзу печінки асоціюється зі зростанням рівнів гомоцистеїну, лептину, феритину, продуктів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків, посиленням стеатозу печінки та розвитком інсулінорезистентності. Незалежними предикторами важкості фіброзу, за даними множинного регресійного аналізу, є вміст гомоцистеїну, карбонільних груп білків, тіольних груп сироватки крові та показник НОМА ІР.

Ключові слова: *фіброз печінки, гомоцистеїн, інсулінорезистентність, оксидативний стрес.*

Прогресування будь-якого хронічного захворювання печінки, незалежно від етіології, розвивається за єдиним «сценарієм» – шляхом фіброгенезу, архітектурної перебудови органа та формуванням цирозу печінки. Відомо, що швидкість формування фіброзу і цирозу печінки суттєво різняться у окремих хворих і коливається від кількох років до десятиліть. Такі значні індивідуальні розбіжності не можуть бути пояснені лише природою етіологічного чинника, інтенсивністю його дії чи важкістю запального процесу в печінці [1]. Результати останніх досліджень дають підстави вважати, що швидкість прогресування фіброзу печінки значною мірою визначається взаємодією певних метаболічних чинників, які опосередковують свій вплив через регуляцію активності печінкових фіброblastів, процесів синтезу і деградації позаклітинного матриксу печінки [2]. До таких несприятливих факторів, зокрема, належать стеатоз і сидероз печінки, інсулінорезистентність, гіперлептинемія, оксидативний стрес, вазоконстрикторний стан та ін. [1, 3, 4]. Є підстави вважати, що ще одним метаболічним порушенням, причетним до прогресування фіброзу печінки, є гіпергомоцистеїнемія. Було показано, що мутація С677Т гена метилентетрагідролатредуктази, яка веде до розвитку гіпергомоцистеїнемії, асоціюється з більш високими темпами прогресування фіброзу печінки у хворих на хроніч-

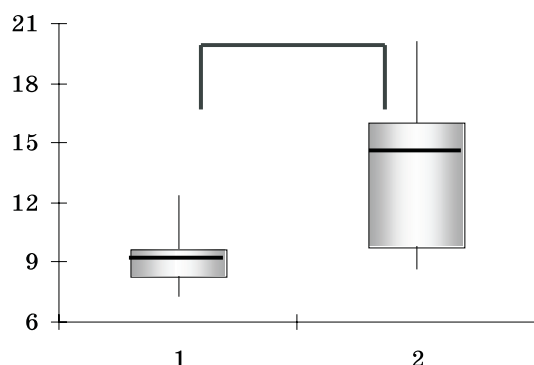
ний гепатит С [5]. Нещодавно ми продемонстрували, що гіпергомоцистеїнемія здатна індукувати розвиток фіброзу печінки у щурів [6]. У той же час її частота у хворих на хронічні гепатити залишається невідомою. Не з'ясовано також, яке місце посідає гіпергомоцистеїнемія серед інших відомих метаболічних чинників фіброгенезу.

Метою роботи було оцінити поширеність гіпергомоцистеїнемії у хворих на хронічні гепатити з різною важкістю фіброзу печінки, встановити зв'язок гіпергомоцистеїнемії з іншими метаболічними чинниками фіброгенезу (стеатоз, інсулінорезистентність, гіперлептинемія, оксидативний стрес) та визначити незалежні предиктори фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити.

Матеріал і методи. Обстежено 117 хворих на хронічні гепатити (ХГ), середній вік яких складав $(34,2 \pm 1,13)$ року. У 78 пацієнтів був діагностований ХГС, у 18 – ХГВ, у 21 – ХГВ+С. Усім пацієнтам була виконана пункційна біопсія печінки, визначені стадія фіброзу і METAVIR та ступінь стеатозу печінки [7]. Контрольну групу склали 118 практично здорових осіб, середній вік яких – $(36,50 \pm 1,16)$ року. В сироватці крові хворих на ХГ і осіб контрольної групи визначали вміст гомоцистеїну імуноферментним методом (набір фірми Axis-Shield). В сироватці крові хворих на ХГ визначали вміст маркерів оксидативного стресу – малонового діальдегіду (МДА), 4-гідроксинафена-

лю, карбонільних груп білків і тіольних груп [8, 9], а також вміст інсуліну, феритину, лептину імуноферментним методом (набори фірм Monobind, Organtec, DBC). Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою HOMA IR = інсулінемія натще (МО/мл) x глікемія натще (ммоль/л) / 22,5. Цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Персентильний аналіз засвідчив, що у хворих на ХГ має місце стійке зміщення рівнів гомоцистеїну в бік більш високих значень порівняно з такими у практично здорових осіб (рисунок). Так, вміст гомоцистеїну у хворих



Вміст гомоцистеїну в сироватці крові здорових осіб (1) та хворих на ХГ (2). Верхня і нижня межі боксів відповідають 25 і 75 персентиля, лінії за межами боксів – 10 і 90 персентиля, лінія всередині боксу – середній величині

на ХГ в інтерцентильному проміжку $P_{10}-P_{90}$ складав 8,6–20,1 мкмоль/л, тоді як у здорових осіб 7,31–12,4 мкмоль/л. Середній вміст гомоцистеїну у хворих на ХГ був на 45 % вищим, ніж у практично здорових осіб і складав $(13,60 \pm 0,45)$ мкмоль/л проти $(9,37 \pm$

0,21) мкмоль/л у останніх. З'ясувалося також, що оптимальний сироватковий рівень гомоцистеїну (<10 мкмоль/л) у хворих на ХГ зустрічається в 2,9 раза рідше, ніж у практично здорових осіб (27 та 79 % відповідно), тоді як гіпергомоцистеїнемія (>15 мкмоль/л) в 4,3 раза частіше (30 та 7 %).

Встановлено, що прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГ асоціюється з підвищенням рівнів гомоцистеїну (табл. 1). Так, вміст цієї амінокислоти в сироватці крові хворих з важким фіброзом (3–4 бали) був на 48 та 77 % вищим, ніж у хворих з помірним (2 бали) та мінімальним (0–1 бал) фіброзом печінки відповідно. Гіпергомоцистеїнемія виявлялась у 74 % хворих з важким фіброзом і лише у 17 та 7 % хворих з помірним і мінімальним фіброзом печінки відповідно.

Наростання важкості фіброзу печінки асоціювалось з поглибленням інших метаболічних порушень. Так, ступінь стеатозу печінки вірогідно зростав по мірі збільшення важкості фіброзу і у хворих з помірним та важким фіброзом в 2,1 та 2,5 раза перевищував такий у хворих з мінімальним фіброзом печінки. Індекс інсулінорезистентності у пацієнтів з помірним і важким фіброзом був в 1,3 та 2,1 раза вищим за такий у хворих з мінімальним фіброзом печінки.

Прогресування фіброзу печінки супроводжувалось посиленням явищ оксидативного стресу. Так, вміст продуктів ліпопероксидації (4-гідроксинафталю, МДА) та оксидативної модифікації білків (карбонільних груп) у хворих з фіброзом 2 бали був вірогідно вищим (на 23, 30 та 53 % відповід-

Таблиця 1. Вміст гомоцистеїну, маркерів оксидативного стресу, лептину, феритину в сироватці крові, ступінь стеатозу печінки та показник HOMA IR у хворих на ХГ з різною важкістю фіброзу печінки ($M \pm m$)

Показник	Морфологічна стадія фіброзу, бали		
	0–1 (n=46)	2 (n=36)	3–4 (n=35)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	$10,50 \pm 0,34$	$12,60 \pm 0,50$	$18,60 \pm 0,83$
4-гідроксинафталю, мкмоль/л	$4,80 \pm 0,22$	$5,91 \pm 0,37^*$	$7,30 \pm 0,38^{* \#}$
МДА, мкмоль/л	$5,71 \pm 0,29$	$7,41 \pm 0,60^*$	$9,27 \pm 0,46^{* \#}$
Карбонільні групи, нмоль/мг білка	$1,25 \pm 0,06$	$1,91 \pm 0,16^*$	$2,32 \pm 0,13^{* \#}$
Тіольні групи, ммоль/л	$7,69 \pm 0,31$	$5,75 \pm 0,36^*$	$4,68 \pm 0,25^{* \#}$
Феритин, мкг/л	$212,00 \pm 16,70$	$228,00 \pm 20,70$	$288,00 \pm 32,80^*$
Лептин, нг/мл	$6,39 \pm 0,68$	$10,80 \pm 2,27$	$13,00 \pm 2,07^*$
Ступінь стеатозу, бали	$0,61 \pm 0,12$	$1,29 \pm 0,17^*$	$1,52 \pm 0,18^*$
HOMA IR, ум. од.	$1,29 \pm 0,09$	$2,15 \pm 0,17^*$	$2,70 \pm 0,19^{* \#}$

Примітка. $p < 0,05$; * щодо групи «фіброз 0–1 бал» та # групи «фіброз 2 бали».

но), а вміст тіольних груп – вірогідно меншим (на 25 %), ніж у хворих з фіброзом 0–1 бал. Сироваткові рівні феритину і лептину вірогідно зростали лише при важкому фіброзі.

Кореляційний аналіз засвідчив, що стадія фіброзу печінки найбільш сильно корелює з вмістом гомоцистеїну, карбонільних груп білків, тіольних груп, 4-гідроксиноненалю в сироватці крові та показником НОМА ІR (табл. 2). Менші по модулю кореляційні зв'язки реєструвались між стадією фіброзу та ступенем стеатозу печінки і рівнем лептинемії. Ступінь стеатозу найбільш сильно корелював з вмістом феритину, лептину та 4-гідроксиноненалю, слабше – з показником НОМА ІR, рівнем гомоцистеїну, карбонільних груп білків і тіольних груп сироватки крові. Вміст гомоцистеїну в сироватці крові виявляв середньої сили кореляційні зв'язки з маркерами оксидативного стресу, НОМА ІR та слабкі зв'язки з рівнем феритину і лептину в сироватці крові.

Слід зазначити, що кореляційний аналіз дозволяє виявляти лише асоціації певних факторів, але не розриває причинно-наслідковий зв'язок між ними. В той же час доцільно з'ясувати, чи є виявлені нами мета-

болічні порушення самостійними чинниками формування фіброзу печінки. Множинний лінійний регресійний аналіз засвідчив, що найбільш значущими незалежними предикторами важкості фіброзу печінки є вміст гомоцистеїну в сироватці крові і показник НОМА ІR ($\beta=0,524$ та $0,195$ відповідно), менш значущими – вміст карбонільних груп білків і тіольних груп сироватки крові ($\beta=0,172$ та $-0,161$ відповідно), табл. 3. Математичний зв'язок між стадією фіброзу і визначеними метаболічними предикторами описує множинне регресійне рівняння, створене на основі показників нестандартизованих коефіцієнтів В і величини константи: регресійне рівняння: $Y = -0,064 + 0,121 \cdot X_1 + 0,306 \cdot X_2 + 0,205 \cdot X_3 - 0,001 \cdot X_4$. Показники описової статистики регресійного рівняння (критерій Фішера, коефіцієнт множинної детермінації, множинний та скоригований R_2) свідчать, що дана модель впливу метаболічних предикторів є достатньо інформативною, статистично вірогідною та дозволяє описати 68,4 % дисперсії величини стадії фіброзу (табл. 4).

Отримані дані засвідчили, що гіпергомоцистеїнемія є досить частим метаболічним порушенням у хворих на ХГ. Встановлено,

Таблиця 2. Коефіцієнти кореляції (r) між стадією фіброзу і маркерами метаболічних порушень у хворих на ХГ

Показники	Фіброз	Стеатоз	Гомоцистеїн	4-гідроксиноненаль	Карбонільні групи	Тіольні групи	НОМА ІR	Феритин
Стеатоз	0,30							
Гомоцистеїн	0,63	0,38						
4-гідроксиноненаль	0,51	0,60	0,42					
Карбонільні групи	0,62	0,40	0,53	0,63				
Тіольні групи	-0,61	-0,42	-0,49	-0,67	-0,83			
НОМА ІR	0,51	0,48	0,37	0,32	0,38	-0,39		
Феритин	0,18	0,61	0,26	0,40	0,23	-0,25	0,27	
Лептин	0,25	0,57	0,20	0,31	0,20	0,18	0,30	0,30

Примітка. Зв'язок вірогідний ($p < 0,05$) при $r \geq 0,20$.

Таблиця 3. Характеристика незалежних метаболічних предикторів фіброзу печінки

Показник	β	В	Стандартна помилка В	t	p
Константа	–	-0,064	0,473	-0,136	0,892
X_1 гомоцистеїн	0,524	0,121	0,015	7,956	0,000
X_2 карбонільні групи	0,172	0,306	0,014	2,218	0,029
X_3 НОМА ІR	0,195	0,205	0,007	3,135	0,002
X_4 тіольні групи	-0,161	-0,001	0,000	-2,178	0,032

Таблиця 4. Описова статистика регресійного рівняння

Регресійна статистика		Дисперсійний аналіз (ANOVA)					
		–	df	SS	MS	F	p
Множинний R ²	0,695	Регресія	4	92,18	23,050	58,24	0,000
Скоригований R ²	0,684	Залишок	102	40,36	0,396		
Стандартна похибка	0,620	Всього	106	132,54			

Примітка. Залежна змінна Y – морфологічна стадія фіброзу печінки.

що частка осіб з гіпергомоцистеїнемією серед хворих на ХГ є в 4,3 раза більшою, ніж серед практично здорових осіб, і складає 30 %. З'ясувалось, що збільшення важкості фіброзу печінки у хворих на ХГ асоціюється з підвищенням рівнів гомоцистеїну, при цьому у 74 % пацієнтів з фіброзом 3–4 бали реєструвалася гіпергомоцистеїнемія. Нами показано, що сироватковий рівень гомоцистеїну не лише тісно корелює з морфологічною стадією фіброзу, але ще є незалежним предиктором важкості фіброзу за даними множинного регресійного аналізу.

Результати досліджень [10, 11] свідчать, що профіброгенна дія гіпергомоцистеїнемії може опосередковуватись як через прямі ефекти гомоцистеїну, так і через асоційовані з гіпергомоцистеїнемією метаболічні порушення. Зокрема, було показано, що гомоцистеїн індукуює експресію ТІМР-1 в культурі гепатоцитів і зірчастих клітин печінки та промотує проліферацію печінкових фібробластів. Нами продемонстровано, що непрямыми механізмами реалізації профіброгенного впливу надлишку гомоцистеїну є ініціація оксидативного стресу, зменшення продукції вазодилаторів гідроген сульфід у аденозину в печінці, гальмування процесів метилювання та розвиток стеатозу печінки у щурів [6].

Зв'язок інсулінорезистентності з прогресуванням фіброзу печінки у хворих на ХГС і неалкогольний стеатогепатит продемонстрований в багатьох дослідженнях [12–14]. Нами підтверджений той факт, що інсулінорезистентність є несприятливим метаболічним чинником фіброгенезу. Відомо, що профіброгенна дія високих концентрацій інсуліну реалізується через активацію фібробластів і формування дисбалансу в системі матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів, що веде до надмірного накопи-

чення сполучної тканини в печінці [3, 15]. Нами також показано, що зростання важкості фіброзу печінки у хворих на ХГ асоціюється з накопиченням продуктів ліпопероксидації (4-гідроксинафталаль, МДА), оксидативної модифікації білків (карбонільні групи) та порушенням тіол-дисульфідної рівноваги (падіння тіольних груп сироватки крові). Слід зазначити, що оксидативний стрес розглядається як універсальний чинник фіброгенезу, оскільки саме активні форми кисню є транскрипційними активаторами печінкових фібробластів [16].

Отже, наведені нами дані свідчать, що найбільш прогностично небезпечним метаболічним патерном швидкого прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГ є асоціація гіпергомоцистеїнемії з інсулінорезистентністю, оксидативною модифікацією білків та тіол-дисульфідним дисбалансом. Слід очікувати, що корекція цих метаболічних порушень дозволить уповільнити прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГ.

Висновки

1. У хворих на хронічні гепатити має місце значне підвищення рівнів гомоцистеїну в сироватці крові, при цьому у 30 % з них реєструється гіпергомоцистеїнемія (>15 мкмоль/л) і лише у 27 % – оптимальний вміст гомоцистеїну (≤10 мкмоль/л).

2. Збільшення важкості фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити асоціюється з розвитком гіпергомоцистеїнемії, стеатозу печінки, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, гіперлептинемії, гіперферитинемії.

3. Незалежними метаболічними предикторами важкості фіброзу печінки є вміст гомоцистеїну, карбонільних груп білків, тіольних груп у сироватці крові та індекс інсулінорезистентності HOMA IR.

Список літератури

1. Friedman S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S. L. Friedman // Gastroenterol. – 2008. – Vol. 134 (6). – P. 1655–1669.

2. *Balsano C.* Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism / C. Balsano, A. Alisi, V. Nobili // *Curr. Drug. Targets.* – 2009. – № 10 (6). – P. 505–512.
3. *Bugianesi E.* Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / E. Bugianesi, A. J. McCullough, G. Marchesini // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 987–1000.
4. *Tilg H.* Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis / H. Tilg // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16 (17). – P. 1893–1895.
5. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C / P. Toniutto, C. Fabris, E. Falletti [et al.] // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28 (2). – P. 257–263.
6. *Пентюк Н. О.* Біохімічні механізми акселерації печінкового фіброгенезу за умов гіпергомоцистеїнемії у щурів / Н. О. Пентюк // *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія.* – 2010. – № 1. – С. 18–25.
7. *Monto A.* Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes and alcohol / A. Monto, J. Alonzo, J. J. Watson // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 729–736.
8. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron / H. Tsukamoto, W. Horne, S. Kamimura [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 620–630.
9. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins / R. Levine, J. Williams, E. Stadtman, E. Shacter // *Meth. Enzymol.* – 1994. – Vol. 233. – P. 346–357.
10. Induction of TIMP-1 expression in rat hepatic stellate cells and hepatocytes: a new role for homocysteine in liver fibrosis. *Biochim* / L. Torres, E. R. Garcia-Trevijano, J. A. Rodriguez [et al.] // *Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 20. – P. 12–22.
11. Homocysteine enhances cell proliferation in hepatic myofibroblastic stellate cells / C. G. Zou, S. Gao, Y. Zhao [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 87 (1). – P. 75–84.
12. *Kawaguchi T.* Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: Therapeutic strategies for insulin sensitization / T. Kawaguchi, M. Sata // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16 (16). – P. 1943–1952.
13. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients / N. Taura, T. Ichikawa, K. Hamasaki [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2752–2759.
14. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease / E. Bugianesi, S. Moscatiello, M. F. Ciaravella, G. Marchesini // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16 (17). – P. 1941–1951.
15. Effects of hyperinsulinemia on hepatic metalloproteinases and their tissue inhibitors / G. Boden, W. Song, K. Kresge [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 295 (3). – P. E692–E697.
16. *Novo E.* Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis / E. Novo, M. Parola // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2008. – Vol. 1 (5). – P. 1755–1769.

Н.А. Пентюк

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ

У больных с хроническими гепатитами регистрируется значительное повышение уровней гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови, при этом у 30 % из них выявляется гипергомоцистеинемия и только у 27 % – оптимальные уровни ГЦ. Увеличение стадии фиброза печени ассоциируется с повышением уровней ГЦ, лептина, ферритина, продуктов липопероксидации и оксидативной модификации белков, усилением стеатоза печени и развитием инсулинорезистентности. Независимыми предикторами тяжести фиброза печени, по данным множественного регрессионного анализа, являются уровень ГЦ, карбонильных групп белков, тиольных групп сыворотки крови и индекс HOMA IR.

Ключевые слова: фиброз печени, гомоцистеин, инсулинорезистентность, оксидативный стресс.

N.O. Pentiuk

METABOLIC PREDICTORS OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS

The homocystein (Hcy) levels at chronic hepatitis patients are increased, thus 30 % of patients have hyperhomocysteinemia and only 27 % of patients have optimal Hcy levels. The increase of liver fibrosis stage was associated with elevation of serum levels of Hcy, leptin, ferritin, 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, protein carbonyls, depletion of serum thiols, aggravation of liver steatosis, development of insulin resistance. In multivariate logistic regression analysis the serum Hcy, carbonyls, thiols levels and HOMA IR was an independent predictors of fibrosis stage.

Key words: liver fibrosis, homocysteine, insulin resistance, oxidative stress.

Поступила 09.09.10

ПСИХІАТРІЯ

УДК 612.015

*А.М. Кожина, Л.М. Гайчук**Харьковский национальный медицинский университет*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Описаны феноменология патологической тревоги, этиопатогенетические механизмы формирования и специфика клинической картины тревожных расстройств. Приведены результаты оценки клинической эффективности препарата Мексиприм в терапии тревожных расстройств. Описаны техники проведения психотерапевтической коррекции тревожных расстройств.

Ключевые слова: тревога, тревожные расстройства, Мексиприм, психотерапия.

Тревожные расстройства, за исключением патологической тревоги с зависимостью от алкоголя и наркотических средств, относятся к наиболее распространённым формам психической патологии. По данным эпидемиологических исследований, на протяжении жизни тревожные состояния развиваются примерно у одной четвертой части популяции, их распространённость в населении составляет от 6 до 13,6 %. Симптомы патологической тревоги выявляют у 30–40 % больных, обращающихся к врачам общемедицинской практики [1, 2].

ВОЗ сравнивает тревогу и депрессию с эпидемией, охватившей всё человечество: тревожно-депрессивные расстройства выходят на первое место в мире как причина потери трудоспособности среди всех заболеваний, обогнав сегодняшних лидеров – инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания [3, 4].

Тревога – эмоциональное состояние, проявляющееся чувством внутреннего беспокойства, напряжения, неопределённой опасности, сопровождающееся вегетативными реакциями, имеющее направленность в будущее и содержащее в себе мобилизующий компонент.

В современных условиях общественной нестабильности и социально-экономической перестройки тревога становится хроническим

явлением, многочисленные стрессовые ситуации могут вызвать тревогу, которая исчезает по мере разрешения проблем или потери их актуальности. Тем не менее у некоторых людей тревога остаётся даже после исчезновения психотравмирующей ситуации.

Поскольку тревога является универсальным психофизиологическим феноменом, связанным с адаптацией к стрессу, важно проводить различие между физиологической (адаптационной) и патологической тревогой.

Физиологическая тревога напрямую связана с угрожающей ситуацией, усиливается адекватно ей в условиях субъективной значимости выбора, при недостаточности информации, в условиях дефицита времени. Она обусловлена внешними факторами, её продолжительность определяется продолжительностью стрессовой ситуации, как правило, она непродолжительна и не достигает чрезмерной силы, препятствующей деятельности.

Патологическая тревога также может провоцироваться внешними обстоятельствами, однако её возникновение в большей мере определяется внутренними психологическими и физиологическими причинами. Она проявляется беспочвенным неопределённым волнением, предчувствием опас-

ности, грозящей катастрофы с ощущением внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, не связана с реальной угрозой и может осознаваться как беспредметное беспокойство. Её уровень в значительной мере превышает привычное реагирование, соответствующее социальным, семейным и культуральным стереотипам. В отличие от физиологической, патологическая тревога всегда более продолжительна и выражена, приводит к истощению, а не усилению адаптационных возможностей организма и вызывает нарушение социального и личностного функционирования.

Особое место в медицинской практике занимает так называемая фармакогенная тревога, обусловленная способностью некоторых лекарственных средств при длительном приёме или отмене вызывать или усиливать симптомы тревоги (употребление препаратов щитовидной железы в высоких дозах; приём противоастматических средств (теофиллин); применение симпатомиметиков; длительный приём кортикостероидов в высоких дозах (50 мг или более преднизолона) и их отмена) [5].

В формировании тревожных расстройств лежит многофакторная обусловленность, в которой биологические, социальные и психологические факторы представлены в неразрывном комплексе, определяющем специфику их патогенеза и синдромогенеза.

К пусковым моментам развития тревожных расстройств можно отнести неблагоприятные социально-экономические факторы (безработицу, межнациональные и семейные конфликты, миграционные перемещения, злоупотребление алкоголем), психотравмирующие ситуации (природные катастрофы, террористические акты, аварии, криминальные эпизоды), тяжёлые заболевания (инсульты, черепно-мозговые травмы, артериальную гипертензию, опухоли и др.).

Патогенез тревожных расстройств достаточно сложен. По современным представлениям, развитие тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации – от молекулярного до уровня целостного мозга. Регуляцию процессов адаптации при стрессе и психотравмирующих ситуациях осуществляют лимбическая система и лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, гипофиз,

кора надпочечников, периферические эндокринные железы. Наиболее активно в феномене тревоги участвуют две мозговые лимбические структуры – гиппокамп и миндалина. В экспериментальных условиях было доказано, что инактивация рецепторов гистамина типа H1, расположенных в задней части гипоталамуса, повышает уровень серотонина и уменьшает уровень тревоги. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса традиционно отводят ГАМК-ергической системе. В то же время в последние годы накапливается всё больше данных, свидетельствующих о важной роли в патогенезе тревожности серотониновой дисфункции – гиперактивности серотонинергической системы, а также глутаматной и нейропептидной медиации [6–9].

В клинической практике тревожные состояния могут наблюдаться как в рамках невротических расстройств в качестве самостоятельных нозологических форм (тревожно-фобические, паническое, генерализованное тревожное, посттравматическое стрессовое расстройства) в сочетании с депрессивной симптоматикой (тревожно-депрессивные расстройства), так и в рамках психосоматической патологии или в результате воздействия хронического стресса (вне рамок конкретных нозологических форм).

Для клинической картины тревожных расстройств характерны: чувство тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения с невозможностью расслабиться, ощущение опасности, навязчивые страхи, раздражительность и нетерпеливость, пониженная самооценка и уровень притязаний, невозможность сконцентрироваться, рассеянность. У подавляющего большинства больных отмечаются нарушения цикла сон-бодрствование (трудности засыпания с частыми пробуждениями и кошмарными сновидениями, а также ранние пробуждения с отсутствием свежести после сна).

Особенностью тревожных расстройств являются их соматовегетативные проявления: сердечно-сосудистые (нарушения сердечного ритма, кардиалгии, колебания артериального давления, «приливы жара или холода», потливость, гипергидроз); дыхательные (чувство нехватки воздуха, одышка); неврологические (головокружение, головные боли, тремор, парестезии, напряжение и боль в мышцах); абдоминальные (тошнота, сухость во рту, диспепсия, нарушения аппетита) и мочеполовые (учащенное мочеиспускание, снижение либидо, импотенция).

В настоящее время в терапии тревожных расстройств используется комплексный подход, включающий в себя применение антидепрессантов, анксиолитиков, транквилизаторов, а также интенсивные психотерапевтические мероприятия.

Поскольку основной задачей исследования явился подбор оптимальной терапии тревожных расстройств, оценивали клиническую эффективность препарата Мексиприм (этилметилгидроксипиридина сукцинат) фармацевтической компании «Мир-Фарм».

Программа наблюдения за клиническим эффектом Мексиприма выполнена на 63 больных тревожными расстройствами, у 16 больных диагностированы тревожно-фобические расстройства (F40), у 27 – паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога, F41.0) и у 20 – генерализованное тревожное расстройство (F41.1)

К преимуществам использования Мексиприма в нашем исследовании следует отнести: широкий спектр эффективности в отношении всех видов тревожных расстройств; сочетание антиоксидантного и мембранопротекторного действия (ингибитор перекисного окисления липидов и дофамина, модулятор мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового); быстрое наступление клинического эффекта (4–7 дней); создание стабильной концентрации препарата в крови (отсутствие «провалов» и «пиков»); способность селективно уменьшать тревогу, не вызывая седации; отсутствие способности вызывать физическую и психологическую зависимость; назначение один или два раза в сутки, что, минимально обременяя пациента, обеспечивает соблюдение им режима лечения более надёжно, чем при многократных приёмах; отсутствие рецидивов при однократном пропуске приёма препарата.

В ходе проводимой фармакологической терапии применялся Мексиприм в дозе 250–500 мг 1–2 раза в сутки на протяжении 2–6 недель.

Начальный противотревожный эффект препарата достигался на 4-й–7-й день регулярного приёма, положительная динамика состояния с достоверной редукцией основных симптомов выявлялась к началу 2-й недели и вполне отчетливо в начале 3-й недели терапии.

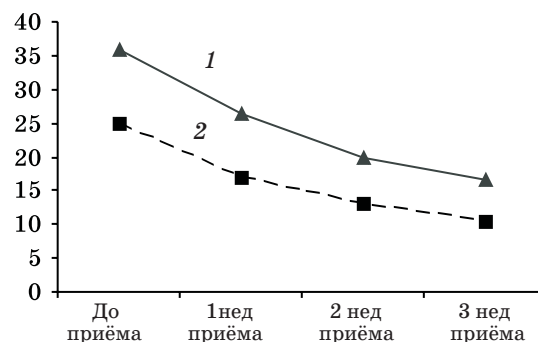
В целом Мексиприм оказался эффективным у 91,9 % больных, у 68,1 % больных отмечалось полное, а у 23,8 % – частичное

купирование тревожных проявлений, у 8,1 % больных эффект отсутствовал.

На фоне применения Мексиприма отмечены быстрая редукция тревожной симптоматики, нормализация фона настроения, исчезновение чувства внутреннего напряжения, нормализация фона настроения, стабилизация соматовегетативного статуса. Происходило повышение психофизической активности, увеличение уверенности в собственных силах и возможностях, что позволяло расширять контакты с окружающими, возобновить привычный двигательный режим. Эта особенность терапии Мексипримом в полной мере соответствовала цели скорейшего купирования тревожных расстройств, позволяла сократить сроки стабилизации состояния.

Необходимо подчеркнуть благоприятное влияние препарата на когнитивное функционирование с акцентом на положительную динамику функций нейродинамики, внимания и мышления, что имеет важное клиническое значение и способствует успешной психосоциальной адаптации больных.

При оценке динамики показателей по психодиагностическим шкалам тревоги и депрессии на 3-й неделе приёма Мексиприма отмечено снижение показателей до 13 и меньше баллов по шкале тревоги Гамильтона, 7 и менее баллов по больничной шкале тревоги и депрессии, что свидетельствует об отсутствии тревожного эпизода (рисунок).



Динамика показателей психодиагностических шкал тревоги и депрессии на фоне применения препарата Мексиприм:

1 – больничная шкала; 2 – шкала Гамильтона

В результате исследования выявлена хорошая переносимость препарата у 43,5 % больных, хорошая – у 39,9 %, удовлетворительная – у 11,9 %, меньшая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата отмечены у 4,7 % больных и являлись дозозависимыми.

мыми. В первые две недели приёма Мексиприма наиболее частым побочным явлением со стороны желудочно-кишечного тракта была тошнота. Однако ни в одном случае это не повлекло за собой отмены препарата. Все остальные случаи побочных эффектов можно считать предсказуемыми (типичными для данного класса препаратов), в целом они быстро проходят при продолжении лечения и быстро корректируются.

Результаты проведённого исследования показывают, что для коррекции тревожных расстройств, помимо фармакотерапии, целесообразно применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное введение психотерапевтических методик в зависимости от личностных особенностей больных и содержательной части психотерапии, а именно:

- рациональную психотерапию, направленную на вскрытие патогенетической сути конфликта, определяющего запуск депрессивной реакции, переработку поведенче-

ских стереотипов, нормализацию системы эмоционально-волевого реагирования, изменение системы отношений;

- личностно-ориентированную психотерапию, направленную на формирование адекватного самосознания, раскрытие и переработку внутреннего психологического конфликта и коррекцию неадекватных личностных отношений;

- методы психической саморегуляции, направленные на развитие и усиление процессов саморегуляции, самоконтроля и самообладания, регуляцию нарушений в вегетативной нервной системе, формирование компенсаторных механизмов.

Проведённое катamnестическое исследование показало высокую эффективность предлагаемой комплексной системы коррекции тревожных расстройств.

Таким образом, проведённое исследование показало высокую эффективность применения препарата Мексиприм в терапии тревожных расстройств на современном этапе.

Список литературы

1. Левада О. А. Пациент с депрессией и симптомами тревоги: вопросы дифференциальной диагностики и терапии / О. А. Левада // *Нейро News*. – 2010. – № 2 (21).
2. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні (інформаційно-аналітичний огляд за 2000–2009 р.) – Київ–Харків, 2010. – 160 с.
3. Аведисова А. С. Тревожные расстройства / А. С. Аведисова, Ю. А. Александровский // *Психические расстройства в общей медицинской практике и их лечение* / под ред. Ю. А. Александровского. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 66–73.
4. Маляров С. А. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства / С. А. Маляров // *Нейро News*. – 2010. – № 2 (21).
5. Астапова В. М. Тревога и тревожность / В. М. Астапова // СПб. : Питер, 2001. – С. 5–6, 143–156.
6. Кребс М. А. Нейробиология тревоги / М. А. Кребс // *Научн. информ.* – 2000. – № 2. – С. 15–18.
7. What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? / A. Bittner, R. D. Goodwin, H. U. Wittchen [et al.] // *Clin. Psychiatry*. – 2004. – № 65 (5) – P. 618–626.
8. Fricchione G. Generalized anxiety disorder / G. Fricchione // *New Engl. J. Med.* – 2004. – № 351 (7) – P. 675–682.
9. Rouillon F. Depression comorbid with anxiety or medical illness: The role of paroxetine / F. Rouillon // *Int. J. Psychiat. Clin. Practice* – 2001. – Vol. 5. – P. 3–10.

А.М. Кожина, Л.М. Гайчук

НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ТЕРАПІЇ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ

Описані феноменологія патологічної тривоги, етіопатогенетичні механізми формування та специфіка клінічної картини тривожних розладів. Наведено результати оцінки клінічної ефективності препарату Мексиприм в терапії тривожних розладів. Описано техніки проведення психотерапевтичної корекції тривожних розладів.

Ключові слова: тривога, тривожні розлади, Мексиприм, психотерапія.

А.М. Kozhyna, L.M. Gaychuk

New possibilities in the treatment of anxiety disorders

The article describes the phenomenology of pathological anxiety, etiopathogenetic mechanisms of formation and specificity of clinical anxiety disorders. The results of evaluation of clinical efficacy Meksiprim in the treatment of anxiety disorders. The techniques of psychological correction of anxiety disorders.

Key words: anxiety, anxiety disorders, Meksiprim, psychotherapy.

Поступила 10.11.10

НЕОНАТОЛОГІЯ

УДК 616-053.32-083.98-036.22(477.54)

Г.С. Сенаторова, О.О. Різа, Т.Ю. Байлова**Харківський національний медичний університет***Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, м. Харків***ЕПІДЕМІОЛОГІЯ КРИТИЧНИХ СТАНІВ
ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Наведені епідеміологічні дані критичних станів у недоношених дітей в Харківській області в 2007–2009 рр. Дана порівняльна характеристика неонатальної смертності в Україні та інших країнах. Вивчені розповсюдженість та фактори ризику летального кінця в залежності від нозологічних форм. Установлено, що наявність інтравентрикулярного крововиливу у недоношених дітей підвищує ризик смерті в 3,2 раза у дітей з екстремально низькою масою тіла та в 5,9 раза у дітей з низькою масою тіла при народженні.

Ключові слова: недоношені діти, фактори ризику, критичні стани, епідеміологія.

З 1974 р. ВООЗ запропонувала вважати життєздатними дітей, що народилися з масою тіла 500 г при гестаційному віці не менш ніж 22 тижня, а з 1 січня 2007 р. Україна перейшла на критерії реєстрації таких дітей [1]. Незважаючи на стрімке впровадження новітніх технологій в неонатологію, показники неонатальної смертності в Україні останніми роками коливаються. Одним з найвагоміших чинників, який впливає на захворюваність і смертність дітей в неонатальному періоді, є передчасне народження дитини. Питома вага передчасних пологів в Україні становить близько 5 % [2]. Стан здоров'я матері обумовлює захворюваність і смертність недоношених дітей у ваговій категорії менше 1500 г. За даними експертів ВООЗ, рівень перинатальної смертності серед народжених дітей з масою тіла 1500 г і більше залежить від якості надання медичних послуг жінкам під час вагітності, пологів і новонародженим після народження. Починаючи з 2007 р. в пологових будинках Харківської області впроваджуються новітні технології ведення пологів і виходжування недоношених дітей: «тепловий ланцюжок», забезпечення новонароджених препаратами сурфактанта, високочастотна вентиляційна терапія, неінвазивна штучна вен-

тиляція легень – назальний СРАР, методика INSURE (інтубація, введення сурфактанта, екстубація) та багато інших. Сучасні принципи надання медичної допомоги недоношеній дитині впроваджені в практичну діяльність лікарів-неонатологів завдяки наказам МОЗ України [2–4]. Враховуючи значні зміни, що відбулися у підходах до виходжування й лікування недоношених дітей в останні роки, ми провели аналіз частоти критичних станів, ризиків несприятливих виходів у передчасно народжених дітей у Харківській області в 2008–2009 рр. з метою удосконалення медичної допомоги новонародженим на регіональному рівні.

Матеріал методи. Для епідеміологічного дослідження когорти новонароджених дітей в Харківській області використовували статистичні дані медичної документації – Форми № 21 (Наказ МОЗ від 10.07.2007 № 378) за 2008–2009 р., що представлені Інформаційно-аналітичним відділом здоров'я матері та дитини обласної дитячої клінічної лікарні № 1. Загальна когорта включала 52456 новонароджених дітей, серед них 2161 передчасно народжених. Для визначення факторів ризику несприятливих виходів неонатального періоду використовували дані загальної когорти новонароджених

© Г.С. Сенаторова, О.О. Різа, Т.Ю. Байлова, 2011

2008 р. (n=1073), коли мало місце стовідсоткове забезпечення дітей, які цього потребували, препаратами сурфактанта. Рандомізацію проводили за масою тіла і терміном гестації при народженні. Дітей було поділено на дві групи: I (n=80) – народжені з екстремально низькою масою тіла – 999 г та менше (ЕНМТ); II (n=993) – які народилися до 37 повних тижнів гестації і масою тіла 1000 – 2499 г – діти з низькою масою тіла при народженні (НМТ). Фактори ризику розвитку несприятливих виходів критичних станів були оцінені у логістичних регресійних моделях (точний метод Фішера та відношення шансів). Отримані цифрові дані статистично обробили.

Результати. Проведена порівняльна оцінка динаміки рівня неонатальної смертності (НС) в Україні та в країнах Європи в 1990 та 2010 рр. (табл. 1). Із таблиці видно, що показник НС в Україні протягом останнього двадцятиріччя у порівнянні з показниками НС країн Західної, Східної Європи та країн «пострадянського простору» залишається досить високим. У 2010 р. Україна випереджає за показником НС лише Грузію. Таблиця базується на опублікованих даних [5].

Таблиця 1. Показник неонатальної смертності на 1000 народжених живими в деяких країнах Європи в 1990 і 2010 р., %

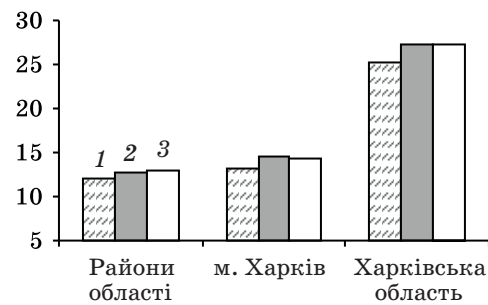
Країна	1990 р.	2010 р.
Норвегія	5,2	1,9
Франція	5,1	2,1
Литва	8,1	3,4
Польща	12,1	4,4
Грузія	20,3	13,1
Росія	16,1	8,2
Білорусь	12,8	5,7
Україна	14,2	9,9

Отже, показник смертності немовлят в неонатальному періоді в Україні залишається вищим порівняно з таким як у розвинених країнах Європи, так і в країнах «пострадянського простору».

Протягом останніх трьох років (2007–2009) народжуваність в Харківській області збільшилась за рахунок як мешканців міста Харкова (в більшій частці), так і сільського населення (рисунок).

Питома вага передчасно народжених дітей серед загальної популяції новонародже-

Абс. ч., тис.



Динаміка народжуваності в Харківській обл. в 2007 (1), 2008 (2) та 2009 (3) роках

них в 2008 та 2009 рр. склала 4,1 %. Питома вага дітей з ЕНМТ серед усіх передчасно народжених дітей – 7,45 % (2008) та 6,61 % (2009).

Основні нозологічні форми, які супроводжувались критичним станом або несприятливим перебігом неонатального періоду у передчасно народжених дітей, та їх частота наведені в табл. 2.

Ранжування популяційної частоти критичних станів у недоношених новонароджених у Харківській області показало, що на першому місці були дихальні розлади, на другому – гіпоксичні стани, на третьому – внутрішньоплункові крововиливи (ВШК). Означені нозологічні форми достовірно частіше спостерігалися у дітей з масою тіла при народженні менше 1000 г. З урахуванням високої питомої ваги даних нозологічних форм серед усіх захворювань ми з'ясували, з якою силою вони впливають на несприятливий перебіг неонатального періоду у передчасно народжених дітей у логістичних регресійних моделях (табл. 3 та 4).

Результати наведеного регресійного аналізу свідчать, що у дітей I та II груп ризик смерті достовірно значуще відбувається лише при наявності ВШК. Оскільки показники відносного ризику для ВШК дорівнюють 3,2 та 5,9, можна вважати, що наявність ВШК у дітей I групи збільшує ризик смерті у 3,2 раза та у дітей II групи – у 5,9 раза. Якщо характеризувати відносний ризик виникнення ВШК у дітей з ЕНМТ у порівнянні з загальною когортою новонароджених в 2008 р., то він зростає у 180 разів у порівнянні з загальною популяцією новонароджених в цілому (95 % ДІ 100,05–326,73; $p=0,00001$).

Отримані результати проведеного регресійного аналізу дозволяють припустити, що ми «навчилися» лікувати дихальні розлади та попереджати гостру гіпоксію. Але, з од-

Таблиця 2. Частота нозологічних форм, які приводять до критичних станів у передчасно народжених дітей

Нозологічна форма	Групи дітей			
	I (ЕНМТ) n=80		II (НМТ) n=787	
	абс. ч.	(P±p) %	абс. ч.	(P±p) %
Вроджені вади розвитку	1	1,25±1,25	39	4,95±0,77
Дихальні розлади	56	70,00±5,15*	364	46,25±1,77
респіраторний дистрес-синдром	43	53,7±5,6*	258	32,78±1,67
вроджена пневмонія	6	7,50±2,96	86	10,92±1,11
аспіраційний синдром	0	0,00±1,25	3	0,38±0,21
легенева кровотеча та ін.	0	0,00±1,25	1	0,12±0,12
Внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія при народженні	35	43,75±8,80*	203	25,79±1,56
Внутрішньошлуночкові крововиливи	20	25,0±4,8*	34	4,32±0,72
Інфекційні хвороби, специфічні для перинатального періоду	2	2,50±1,75	9	1,14±0,37
Церебральні розлади	6	7,50±2,96*	2	0,25±0,17

Примітка. * p<0,01.

Таблиця 3. Результати логістичного регресійного аналізу ризику смерті в когорті новонароджених з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ<1000 г)

Фактори ризику	OR	ln OR	s _{lnOR}	95 % ДІ OR	p	RR
Вроджені вади розвитку	2,00	0,69	1,43	0,11–35,20	0,7900	1,50
Респіраторний дистрес-синдром	0,01	-4,50	1,07	0,01–0,08	0,0001	0,03
Внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія	0,54	-0,60	0,49	0,20–1,46	0,3300	0,68
Внутрішньошлуночкові крововиливи	8,43	2,13	0,57	2,64–26,9	0,0002	3,20

Примітка. OR – відношення шансів; ln OR – натуральний логарифм відношення шансів; s_{lnOR} – статистична похибка ln OR; ДІ – довірчий інтервал; p – рівень значущості, RR – відносний ризик. Тут і табл. 4.

Таблиця 4. Результати логістичного регресійного аналізу ризику смерті в когорті передчасно народжених дітей з низькою масою тіла при народженні (ЕНМТ≥1000 г)

Фактори ризику	OR	ln OR	s _{lnOR}	95 % ДІ OR	p	RR
Вроджені вади розвитку	1,72	0,54	0,54	0,58–5,11	0,4900	1,65
Респіраторний дистрес-синдром	0,26	1,31	0,36	0,13–0,55	0,0002	0,28
Аспіраційний синдром	7,45	2,00	1,23	0,63–87,62	0,4600	5,30
Вроджена пневмонія	0,32	-1,10	0,73	0,07–1,41	0,1690	0,34
Інфекційні захворювання	4,30	1,46	0,81	0,84–21,80	0,2030	3,57
Внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія	0,46	-0,76	0,42	0,20–1,05	0,0800	0,48
Внутрішньошлуночкові крововиливи	8,31	2,11	0,39	3,78–18,25	0,0001	5,94

ного боку, саме ці патологічні стани призводять до виникнення ВШК, з іншого – виникає питання щодо ефективного лікування та запобігання ВШК.

Це, насамперед, використання ефективної гемостатичної терапії, а саме препаратів вітаміну К₁, що прийняті до застосування у новонароджених дітей інших країн (Фіто-

надіон К₁, Аквामефітон, Конакідон), які не зареєстровані в Україні. Це питання якісного та своєчасного транспортування передчасно народжених дітей, проблеми «мінімального» медичного втручання, інфузійної підтримки та багато інших.

Наведені дані віддзеркалюють лише конкретну специфіку нашої регресійної моделі і зовсім не зменшують вагу самих важливих факторів – пренатальних факторів ризику.

Висновки

1. У період 2007–2009 рр. народжуваність в Харківській області має тенденцію до зростання. Питома вага передчасно народжених дітей серед загальної популяції новонароджених складає 4,1 %, що нижче всеукраїнського показника.

2. В останні роки показники смертності немовлят залишаються вищими за такі в розвинених країнах Європи. Це підтверд-

жує факт, що виходжування новонароджених вимагає комплексного підходу, починаючи ще до планування вагітності.

3. Найвагомішим фактором ризику несприятливого перебігу у передчасно народжених дітей є наявність внутрішньошлункових крововиливів.

4. Інформація про реальну епідеміологічну ситуацію дозволяє правильно аналізувати зміни показників захворюваності і смертності в регіоні, які відбуваються в динаміці за часом, а також дає змогу оцінити ефективність нових стратегій лікування та виходжування новонароджених.

Перспективи подальших досліджень: вивчення соціальних, біологічних та пренатальних чинників ризику розвитку критичних станів у новонароджених з оцінкою їх сили дії та обговоренням питань щодо їх запобігання.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 29.03.2006 № 179 «Про затвердження інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, порядку реєстрації живо- і мертвонароджених». – К., 22 с.
2. Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 «Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні». – К., 42 с.
3. Наказ МОЗ України від 08.06.2007 № 312 «Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та після реанімаційної допомоги новонародженим». – К., 54 с.
4. Наказ МОЗ України від 21.08.2008 № 484 «Клінічний протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами». – К., 59 с.
5. Julie Knoll Rajaratnam. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4 / J. Rajaratnam, J. Marcus, A. Flaxman [et al.] // *www.thelancet.com* Vol. 375 June 5, 2010.
6. Бабиц П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение 3-е. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. П. Бабиц, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // *Укр. мед. часопис*. – 2005. – № 2(46)–III/IV. – С. 113–119.
7. Добрянський Д. О. Сучасні аспекти патогенезу та лікування захворювань легень у новонароджених дітей: автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 / Д. О. Добрянський. – Львів, 2001. – 40 с.

А.С. Сенаторова, Е.А. Рига, Т.Ю. Байлова

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Приведены эпидемиологические данные критических состояний у недоношенных детей в Харьковской области в 2007–2009 гг. Дана сравнительная характеристика неонатальной смертности в Украине и других странах. Изучены распространённость и факторы риска летального исхода в зависимости от нозологических форм. Установлено, что наличие интравентрикулярного кровоизлияния у недоношенных детей повышает риск смерти: в 3,2 раза у детей с экстремально низкой массой тела и в 5,9 раз у детей с низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: недоношенные дети, факторы риска, критические состояния, эпидемиология.

G.S. Senatorova, O.O. Riga, T.Yu. Baylova

EPIDEMIOLOGY OF CRITICAL STATES IN PRETERM INFANTS AT KHARKIV REGION

At the article there are aspects of epidemiological investigation of critical states in preterm infants in Kharkiv region at 2007–2009. The comparison on neonatal mortality during this period in Ukraine and others country was performed. The spread and risk factors of mortality were studied depended on nosological forms. The presents of intraventricular haemorrhages in premature infant increasing mortality risk in 3.2 in children with extremely low birth weight and in 5.9 in low birth weight infants.

Key words: preterm infant, risk-factors, critical states, epidemiology.

Поступила 16.08.10

УДК 616.383-005-053.32-073.26

М.А. Георгіяни, Р.В. Кузенков*Харківська медична академія післядипломної освіти**Міський клінічний пологовий будинок з неонатальним стаціонаром, м. Харків*

ОСОБЛИВОСТІ ДОППЛЕРОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Вивчені дані анамнезу, особливості неонатального періоду та параметри мезентеріального кровотоку в верхній мезентеріальній артерії у 14 недоношених дітей без критичних станів. Встановлені кореляційні взаємозв'язки між показниками мезентеріального кровотоку та гестаційним віком і тривалим безводним періодом у матері.

Ключові слова: мезентеріальний кровотік, недоношені діти, гестаційний вік, тривалий безводний період.

Відомо, що кровопостачання кишечника відбувається по мезентеріальних артеріях, які відходять від аорти на різних рівнях: верхній та нижній. Досліджуючи кровотік у верхній мезентеріальній артерії, можна діагностувати його порушення та припускати стан кровопостачання тонкого кишечника, де відбуваються основні процеси всмоктування молока [1]. Перед лікарем-неонатологом виникає ряд проблемних питань щодо початку ентерального харчування недоношеної та глибоконедоношеної дитини [2, 3]. Однак одних суб'єктивних критеріїв для прийняття рішення про початок ентерального харчування дитини замало, тому на сучасному етапі, поряд з клінікою, слід використовувати доплерометричне дослідження кровотоку мезентеріальних судин [4]. На сьогодні ультразвукова семіотика ішемії кишечника у новонароджених дітей відсутня, особливо у недоношених, тому дослідження мезентеріального кровотоку ультразвуковим і доплерометричним методом є надзвичайно актуальним. Ряд досліджень зарубіжних вчених дозволив прояснити деякі питання кровопостачання судин кишечника у новонароджених. Так, Р. Рарассі et al. [5], вивчаючи кровотік у верхній мезентеріальній артерії (ВМА) у 69 новонароджених (12 доношених і 57 недоношених), встановили, що він підвищується як з гестаційним, так і з постнатальним віком та може бути використаний для корекції терапевтичних втручань і прогнозу. Інші дослідники зробили висновок, що підвищення церебрального та вісцерального кро-

вотоку відбувається протягом всього неонатального періоду життя дитини, а вісцеральний кровотік достовірно залежить від системного артеріального тиску лише у першу добу життя у здорових новонароджених [6 – 8]. В роботі М. Freeman-Ladd et al. [6] доказаний вплив гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки у недоношених дітей на збіднення кровотоку у ВМА. В жодному дослідженні не відображені пренатальні та інтранатальні особливості розвитку дитини.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики порушень мезентеріального кровотоку у новонароджених недоношених дітей.

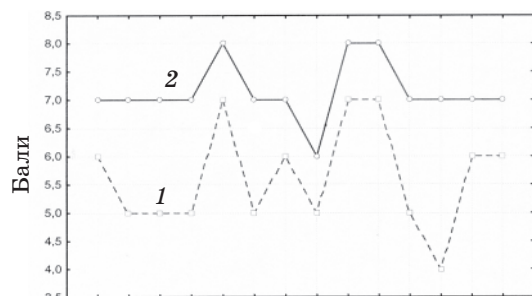
Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі дитячого відділення міського клінічного пологового будинку із неонатологічним стаціонаром м. Харкова протягом 2007 р. У дослідження включено 14 новонароджених дітей (7 хлопчиків та 7 дівчаток) у першу добу народження до початку годування, які не перебували в критичному стані та не потребували проведення штучної вентиляції легень. Середній гестаційний вік дітей складав $(33,30 \pm 2,13)$ тижня, середня маса тіла при народженні – $(1942,14 \pm 445,50)$ г. З урахуванням гестаційного віку та відсутності критичного стану новонароджених дітей віднесли до групи умовно здорових недоношених дітей. Новонароджених від багатоплідних вагітностей було $(42,8 \pm 13,2) \%$. Тривалий безводний проміжок мали $(35,7 \pm 12,8) \%$ жінок, пологи шляхом кесарева розтину відбулися у $(64,2 \pm$

© М.А. Георгіяни, Р.В. Кузенков, 2011

12,8) % жінок. Вивчали анамнез, клініку, показники центрального і мезентеріального кровотоку у ВМА. Ультразвукове й доплерометричне дослідження ВМА виконано на апараті «Sonoline G40» Siemens (ФРН) перед харчуванням дитини. Визначали наступні параметри, які відображують гемодинаміку артеріального русла: PS – максимальна лінійна швидкість кровотоку (см/с), IR – індекс резистентності судин, S/D – систолодіастолічне відношення, ED – мінімальна кінцево-діастолічна швидкість потоку (см/с).

Для оцінки даних використовували методи описової та непараметричної статистики для біологічних об'єктів і малих вибірок. Для встановлення взаємозв'язків між даними анамнезу і перебігом неонатального періоду та з урахуванням малої вибірки використовували непараметричний метод рангової кореляції за Spirmen (r) з оцінкою достовірності (p). Порівняння показників виконувалося за критерієм Манна-Уїтні (U).

Результати. Відсутність критичного стану дозволила перевести дітей з дитячого відділення пологового будинку до відділення виходжування недоношених новонароджених для подальшого спостереження та лікування. Середній ліжкодень у дитячому відділенні пологового будинку склав $(3,5 \pm 2,5)$ доби.



Оцінка за шкалою Апгар на 1-й (1) та 5-й (2) хвилині

Таблиця 1. Показники рангової кореляції між параметрами кровотоку в верхній мезентеріальній артерії та деякими особливостями перебігу неонатального періоду у недоношених дітей

Показник	IR	S/D	PS, см/с	ED, см/с
Термін гестації	-0,611*	-0,547*	-0,350	0,705*
Тривалий безводний період	0,595*	0,536*	0,314	-0,629*
IR	–	0,975*	0,842*	-0,830*
S/D	0,975*	–	0,863*	-0,783*
PS, см/с	0,842*	0,863*	–	-0,453
ED, см/с	-0,830*	-0,783*	-0,453*	–

Примітка. * $p < 0,05$.

Всі недоношені діти мали асфіксію помірного ступеня при народженні. Середня оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині склала $(5,64 \pm 0,78)$ бали, на 5-й – $(7,14 \pm 0,36)$ бали (рисунок). Жодній дитині не проводилась первинна реанімація в пологовому залі, та через 2 години після народження діти знаходились на сумісному перебуванні. Крім асфіксії помірного ступеня, у дітей, що знаходились під спостереженням, у перші дні життя відмічалися: перинатальна енцефалопатія – $(92,8 \pm 6,9)$ %, респіраторний дистрес-синдром (РДС) 1-го ступеня – $(50,0 \pm 13,3)$ %, затримка внутрішньоутробного розвитку – $(21,4 \pm 10,9)$ %, внутрішньошлункові крововиливи (ВШК) 1-го – 2-го ступеня – $(14,2 \pm 9,3)$ %. У $(35,7 \pm 12,8)$ % дітей мала місце кон'югаційна жовтяниця.

При аналізі показників, виявлено позитивні кореляційні зв'язки між масою тіла при народженні та терміном гестації ($r=0,64$, $p=0,013$), масою тіла при народженні та оцінкою за шкалою Апгар ($r=0,64$, $p=0,013$), кесаревим розтином та оцінкою за шкалою Апгар ($r=0,66$, $p=0,02$), тривалим безводним періодом та наявністю ВШК ($r=0,54$, $p=0,04$). Встановлені також достовірні зворотні кореляційні зв'язки: кесарів розтин – ВШК ($r=-0,54$, $p=0,04$), РДС – ліжкодень ($r=-0,56$, $p=0,03$), тривалий безводний період – термін гестації ($r=-0,85$, $p=0,0001$). При проведенні доплерометричного дослідження кровотоку у ВМА у недоношених дітей у першу добу народження до початку годування зареєстровані наступні дані: IR – $0,795 \pm 0,037$; S/D – $4,722 \pm 0,550$; PS – $(58,478 \pm 3,150)$ см/с; ED – $(12,185 \pm 1,016)$ см/с.

Вивчення рангової кореляції між параметрами кровотоку в ВМА та особливостями анамнезу і перебігу неонатального періоду у недоношених (табл. 1) показало, що серед усіх даних мезентеріальний кровотік

має достовірний зв'язок лише з терміном гестації та тривалим безводним періодом (табл. 1). Проведений також порівняльний аналіз показників мезентеріального кровотоку окремо у дітей, що народилися від матерів з тривалим безводним періодом та без нього (табл. 2).

валим безводним періодом у матері під час пологів.

3. Тривалий безводний період у матері прямо корелює з індексом резистентності судин, систолодіастолічним відношенням та зворотно корелює з мінімальною кінцево-діастолічною швидкістю потоку крові у верхній

Таблиця 2. Показники мезентеріального кровотоку у недоношених дітей, які народилися від матерів з тривалим безводним періодом та без нього

Показник	Рангова сума		U-критерій Манна-Уїтні	p
	тривалий безводний період (n=5)	відсутність тривалого безводного періоду (n=9)		
IR	53,5	51,5	6,5	0,028*
S/D	52,0	53,0	8,0	0,059
PS, см/с	46,0	59,0	14,0	0,297
ED, см/с	20,5	84,5	5,5	0,018*

Примітка. * Різниця значуща.

Тривалий безводний період у матері прямо корелює з індексом резистентності судин.

Статистично значуща різниця виявлена між показниками індексу резистентності та мінімальною кінцево-діастолічною швидкістю потоку крові.

Висновки

1. Необхідно вивчати мезентеріальний кровотік доплерометричним методом у недоношених новонароджених в перші години життя.

2. Показники кровотоку у верхній мезентеріальній артерії у «умовно здорових» недоношених дітей мають достовірні кореляційні зв'язки з терміном гестації та три-

мезентеріальній артерії та, можливо, впливає на особливості перебудови кровообігу плоду та новонародженого у першу добу життя.

4. Чим вище гестаційний вік дитини, тим вище значення мінімальної кінцево-діастолічної швидкості потоку крові у верхній мезентеріальній артерії.

5. Подальша розробка оптимальних даних може бути використана для безпечного та своєчасного початку ентерального вигодовування недоношених новонароджених.

6. Цікавим буде вивчення питання, як тривалий безводний період у матері може впливати на формування ендотеліальної дисфункції судин або дисрегуляції кровотоку в бік зниження мінімальної кінцево-діастолічної швидкості потоку крові.

Список літератури

1. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis/ E. M. Murdoch, A. K. Sinha, S.T. Shanmugalingam [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118 (5). – P. 1999–2003.
2. Шунько Е. Е. Діти з дуже малою масою тіла: сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування / Е. Е. Шунько, О. С. Яблонь // Жіночий лікар. – 2007. – № 4. – С. 13–17.
3. Fang S. Prediction of early tolerance to enteral feeding in preterm infants by measurement of superior mesenteric artery blood flow velocity/ S. Fang, S. T. Kempley, H. R. Gamsu // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. – 2001. – Vol. 85 (1). – P. 42–45.
4. Developmental changes in cerebral and visceral blood flow velocity in healthy neonates and infants/ P. Ilves, M. Lintrop, I. Talvik [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2008. – Vol. 27(2). – P. 199–207.
5. Neonatal color Doppler ultrasound study: normal values of abdominal blood flow velocities in the neonate during the first month of life/ P. Papacci, C. Giannantonio, F. Cota [et al.] // Pediatr. Radiol. – 2009. – Vol. 39(4). – P. 328–335.
6. The hemodynamic effects of neonatal patent ductus arteriosus shunting on superior mesenteric artery blood flow/ M. Freeman-Ladd, J. B. Cohen, J. D. Carver, J. C. Huhta // J. Perinatol. – 2005. – Vol. 25 (7). – P. 459–462.

7. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? / S. K. Patole, V. Kumaran, J. N. Travadi [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92 (1). – P. 53–55.

8. Dollberg S. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study / S. Dollberg, A. Lusky, B. Reichman // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 40 (2). – P. 184–188.

М.А. Георгиянц, Р.В. Кузенков

ОСОБЕННОСТИ ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Изучены данные анамнеза, особенности неонатального периода и показатели мезентериального кровотока в верхней мезентериальной артерии у 14 недоношенных детей без критических состояний. Установлены корреляционные взаимосвязи между параметрами мезентериального кровотока и гестационным возрастом ребёнка и длительным безводным периодом у матери.

Ключевые слова: недоношенные дети, мезентериальный кровоток, гестационный возраст, длительный безводный период.

M.A.Georgiyants, R.V. Kuzienkov

DOPPLEROMETRY INVESTIGATION PECULIARITIES OF MESENTERIAL BLOOD FLOW IN PREMATURE INFANTS

The anamnestic data, neonatal course and intestinal blood flow in superior mesenteric artery were investigated in 14 preterm infants without critical state. Correlations were established between mesenteric blood flow parameters are closely related with gestation age and prolonged waterless period in mother.

Key words: mesenteric blood flow, premature infants, gestation age, prolonged waterless period.

Поступила 19.11.10

НЕВІДКЛАДНА І ВІДНОВНА МЕДИЦИНА

УДК 616-001.186-08

Г.А. Олійник*Харківська медична академія післядипломної освіти*

ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМКІВ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХОЛОДОВОЮ ТРАВМОЮ З УРАХУВАННЯМ ІНДЕКСУ ТЯЖКОСТІ УШКОДЖЕННЯ

Обґрунтовано напрямки консервативної терапії хворих з холодowymi ушкодженнями в дореактивному і ранньому реактивному періодах перебігу захворювання з урахуванням показників розробленого індексу тяжкості холодової травми. Результати впровадження основних положень запропонованої тактики лікування в опіковому відділенні сприяли оборотності проявів холодового ураження у 64 % хворих, зменшенню летальності на 12 % і тривалості лікування на 18 %.

Ключові слова: холодове ураження, періоди перебігу захворювання, тактика консервативного лікування.

Природа холодової травми поліетіологічна, і до сьогодні немає абсолютно надійного методу лікування цього захворювання [1–7]. Тому спільна мета комбустіологів – індивідуальний підхід до кожного хворого і підбір адекватної терапії.

Гостре виникнення критичного стану організму, пов'язаного з холодovим впливом, проявляється прогресуючою недостатністю системи життєзабезпечення, зумовленою гострою недостатністю кровообігу, гострою дихальною недостатністю, порушенням мікроциркуляції і, як наслідок, гіпоксією тканин, яка виражається в порушенні функцій усіх фізіологічних систем [8, 9]. В результаті холодового ураження виникає перерозподіл крові з периферії до центру як захисна реакція організму, що направлена на збереження нормальних функцій життєво важливих органів – «ядра», за рахунок чого зменшується об'єм циркулюючої крові (ОЦК), настає перерозподіл рідини між судинним руслом і тканинами. Виникаюча невідповідність ОЦК і ємності судинного русла призводить до зменшення хвилинного об'єму крові серця і розладу мікроциркуляції. Основний патофізіологіч-

ний процес, зумовлений порушенням мікроциркуляції, розвивається на клітинному рівні. Розлади мікроциркуляції, які включають в себе систему артеріоли – капіляри – вени, призводять до значних змін в організмі, де здійснюється основна функція кровообігу – обмін речовин між клітиною і кров'ю. Капіляри є безпосереднім місцем цього обміну, а капілярний кровообіг, у свою чергу, залежить від рівня артеріального тиску, тонуусу артеріол і гleyкості крові. Сповільнення кровообігу в капілярах призводить до агрегації формованих елементів, застою крові в капілярах, підвищенню внутрішньокапілярного тиску і перерозподілу плазми із капілярів в інтерстиційну рідину. Настає згущення крові; зміна морфoфункціонального стану еритроцитів (поява патологічних форм і порушення рухливості), агрегація еритроцитів і тромбоцитів призводять до підвищення її гleyкості і внутрішньокапілярного зсідання з формуванням мікротромбів, і, як наслідок цього, капілярний кровообіг повністю блокується і транскапілярний кровообіг зупиняється. Порушення мікроциркуляції погрожує порушенням функції клітин і може спричини-

© Г.А. Олійник, 2011

ти їх загибель [10–12]. Услід за функціональними приєднуються і морфологічні зміни в організмі на дію холодового подразника, які проявляються у вигляді ендомезоперіартеріїту і флебіту судинної стінки з гіперплазією ендотелію, потовщенням м'язової оболонки судин з облітерацією їх просвіту. Порушення функції ендотелію призводять до ушкодження не тільки органів-мішеней (серце, легені, головний мозок, нирки, шлунок, печінка, ЦНС), але й змінюють або пригнічують гомеостаз із формуванням симптомів холодового шоку. Цей стан можна характеризувати як перехід адаптивного ефекту стресу в руйнівний, що проявляється блокуванням мікроциркуляції і ушкодженням гомеостазу тієї чи іншої виразності, яке в подальшому призводить до різкого зниження перфузії органів. Особливістю формування холодового шоку є те, що порушення кровообігу під дією кріоураження призводить до відкриття артеріо-венулярних шунтів, і кров обходить капілярне русло, переходячи із артерії до венул. Живлення клітин як периферичної ланки, так і органу «мішені» страждає із-за зменшення капілярного кровообігу, таким чином порушується постачання клітин киснем.

Перебіг і наслідки ушкоджуючої дії холоду на організм постраждалих залежать від своєчасності і адекватності консервативних посібників, які можуть бути використані в ранньому післятравматичному періоді. Лікування холодової травми повинно бути комплексним, диференційованим з урахуванням ступеня тяжкості, особливостей проявів і перебігу, максимально раннім, етапним і послідовним [3, 7, 10]. З урахуванням площі істинного і спровокованого дією низьких температур холодового ураження при локальній і поєднаній травмі нами запропонований новий метод оцінки ступеня тяжкості холодового впливу на організм людини і обґрунтовано патогенетичну терапію в дореактивному і ранньому реактивному періодах перебігу захворювання.

Нами виділено межі коливання сумарних умовних одиниць індексу тяжкості холодової травми (ІТХТ), які характеризують тяжкість холодового шоку:

- легкий – від 10 до 50;
- середньої тяжкості – від 51 до 80;
- важкий – від 81 до 100;
- украй важкий – > 101.

З урахуванням показників ІТХТ нами розроблено основні патогенетичні напрям-

ки консервативного лікування хворих в гострому періоді перебігу кріоураження, тобто в дореактивному і ранньому реактивному.

Патогенетична терапія холодової травми (загальної, поєднаної і важкої локальної) в дореактивному і ранньому реактивному періодах має бути спрямована на наступне.

- *Блокаду центральних стрес-реалізуючих систем.* Досягається призначенням фізіологічних обмежувачів стрес-реалізуючих систем: дофаміну, янтарної кислоти, ноотропів, ГОМК, нікотинамід, сірководню.

- *Усунення гострих порушень метаболічних процесів, пов'язаних із загальною запальною реакцією організму на холодний стрес.* Реалізується шляхом призначення дексаметазону, дексаксону. Протизапальний ефект глюкокортикоїдів зумовлений в основному стабілізацією мембран клітин, пригніченням активності фосфоліпази і гіалуронідази, вивільненням арахідонової кислоти і фосфоліпідів клітинних мембран. Протишокова і антиоксидантна дія глюкокортикоїдів пояснюється головним чином підвищенням артеріального тиску, зниженням проникності судин і активацією ферментів печінки.

Призначення в гострому періоді рибоксину зумовлене його проникністю в клітини і підвищенням енергетичного балансу міокарда завдяки впливу на обмінні процеси в міокарді і поліпшенню коронарного кровообігу.

- *Відновлення нормальних температурних показників у постраждалих.* Досягається зовнішнім зігріванням за допомогою спрямованого потоку тепловентиляторів, опромінюванням інфрачервоними лампами, укутуванням ковдрами, ковдрами з електропідігрівом, промиванням шлунка підігрітими розчинами під контролем показників артеріального тиску.

- *Відновлення нормального функціонування систем гомеостазу.* Досягається за допомогою інфузійно-трансфузійної терапії підігрітими до 36–37 °С розчинами кристалічних, безсольових препаратів. Для відновлення ОЦК використовували низькомолекулярні декстрини, препарати гідроксипроцукрозу (рефортан, гекодез), гелофузин. При край критичних ситуаціях проводили інфузії нативної плазми. Використовували препарати з групи біофлавоноїдів – троксезазин, венорутон. Група біофлавоноїдів – одна з небагатьох лікарських препара-

тів, яка блокує агрегацію лейкоцитів, їх активацію, формування лейкоцитарних пробок і синтез лейкотриєнів.

• *Боротьбу з порушеннями мікроциркуляції та з гіпоксією тканин.* Здійснюється призначенням реологічних гемокоректорів, дезагрегантів (реополіглюкін, трентал), прямих антикоагулянтів (гепарин і його сучасні аналоги – клексан, фраксипарин), ендотеліотропних препаратів, антиоксидантів, ангіолітиків (даларгін, нікотинава кислота) інгібіторів протеаз (гордокс, контрикал), стрес-лімітуючих препаратів (актовегін, глутаргін), ангіопротекторів (L-лізину есцинат). Використовується комбінація токоферолів (вітамін Е) з сульфідвмісними препаратами. Вітамін Е має високу радикальну активність і нейтралізує перекиси. Сірковмісні антиоксиданти мають максимальну дію в блокуванні процесів переокислення на стадії розвитку (метіонін, гліцин, ліпоєва кислота, донатори сульфгідрильних груп). При важкому холодовому шоку об'єм інфузійно-трансфузійної терапії повинен становити 40–50 мл/кг, при середньоважкому 20–30 мл/кг, при легкому 10–20 мл/кг.

• *Кисневе забезпечення постраждалих.* Досягається спрямованою дею на всі ланцюги кисневої недостатності призначенням спазмолітиків, оксигенотерапії, інгаляцій кисню зі стероїдами, антибіотиками і протеолітичними ферментами, штучною вентиляцією легень.

• *Корекцію порушень обміну речовин.* Реалізується за допомогою реосорбілакту, сорбілакту або лактоксилу, вміст лактату в яких становить 330, 169 і 93,7 мМ відповідно. Ці препарати мають реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну дію і відновлюють енергетичний дефіцит. Можливе використання розчину рінгер-лактату і содабуфера. Енергетичний дисбаланс коригується призначенням розчину висококонцентрованої глюкози з інсуліном, амінокислот.

• *Профілактику виразкових порушень шлунково-кишкового тракту.* Здійснюється промиванням шлунка теплими розчинами, призначенням блокаторів протонної помпи і Н-рецепторів: гастроцепіну, омезу, алмагелю.

Список літератури

1. Григорьева Т. Г. Холодовая травма. 2. Отморожения / Т. Г. Григорьева // Междунар. мед. журн. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 42–47.

• *Профілактику інфекційних ускладнень.* Досягається призначенням антибіотиків – аміноглікозидів, фторхінолонів.

• *Профілактику і корекцію порушень водно-сольового обміну і функції нирок.* Реалізується призначенням осмотичних діуретиків після відновлення ОЦК і реологічних властивостей циркулюючої крові, спазмолітичних препаратів під контролем показників почасового діурезу.

При наданні допомоги постраждалим з поєднаною травмою з підозрою на можливість формування відморожень дистальних фрагментів кінцівок, поряд з перерахованими лікарськими посібниками, проводили санацію і захист уражених ділянок від зовнішнього зігрівання. Для цього використовували термоізолюючі пакети з одночасним опромінюванням за допомогою квантової камери Коробова – Козьявкіна «Барва-Флекс». Після стабілізації функцій життєво важливих органів внутрішньоартеріально вводили лікарські препарати – НОШ-ПА, дексаметазон, нікотинава кислота, пентоксифілін, гепарин в артерію стегна або артерію плеча відповідних ділянок ураження.

Наведені патогенетичні механізми формування патології внутрішніх органів і систем при холододовому ушкодженні, як і їх терапія, мають універсальний характер і свідчать про формування системної запальної відповіді організму.

Подальший перебіг загальної холодової травми може бути ускладненим, що можна пояснити як недостатністю якості консервативних і хірургічних посібників на ранньому етапі перебігу кріоураження, так і формуванням проявів поліорганної недостатності, коли симптоми загальної протизапальної відповіді не відповідають симптомам загальної запальної реакції організму на холододовий подразник.

Впровадження в практику роботи опікового відділення Харківської міської клінічної лікарні швидкої і невідкладної медичної допомоги запропонованих основних напрямів консервативної терапії постраждалих від холодової травми в дореактивному і ранньому реактивному періодах сприяло оборотності проявів холодового ураження у 64 % хворих, зменшенню летальності на 12 % і тривалості лікування на 18 %.

2. Консервативное и оперативное лечение осложнений / Г. П. Козинец, А. С. Садовой, Ю. М. Васильчук, В. П. Циганков // *Хірургія України*. – 2008. – № 4. – С. 75–79.
3. Консервативне та оперативне лікування відморожень / Г. П. Козінець, О. С. Садовий, Ю. М. Васильчук, В. П. Гречанков // *Хірургія України*. – 2005. – № 4. – С. 113.
4. *Липатов К. В.* Глубокие отморожения конечностей: комплексный подход к диагностике и лечению / К. В. Липатов, Ф. А. Форхад, А. И. Бородин // *Врач*. – 2006. – № 9. – С. 39–41.
5. *Сатыбалдыев В. М.* Лечебная тактика у больных с отморожениями конечностей на Европейском севере России / В. М. Сатыбалдыев, С. П. Глянчев // *Анналы хирургии*. – 2002. – № 6. – С. 71–74.
6. *Смирнов С. А.* Диагностика и лечение отморожений конечностей / С. А. Смирнов, Н. Р. Панченков, Р. И. Муразян // *Воен.-мед. журн.* – 1979. – № 1. – С. 27–29.
7. *Слесаренко С. В.* К вопросу о необходимости стандартизации помощи при отморожениях / С. В. Слесаренко, П. А. Бадюл // *Хирургия Украины*. – 2007. – № 4. – С. 6–10.
8. *Воинов А. И.* Комплексное лечение отморожений конечностей / А. И. Воинов // *Здравоохранение*. – Минск, 1999. – № 10. – С. 36–40.
9. *Гаврилин Е. В.* Комбинированная коррекция выявляемых нарушений при отморожениях / Е. В. Гаврилин // *Холодовая травма: 3-я научн. конф. : тез. докл.* – СПб., 2002. – С. 22–24.
10. *Жегалов В. А.* Опыт лечения местной холодовой травмы в Российском ожоговом центре / В. А. Жегалов, А. В. Воробьев, С. П. Перетягин // *Комбустиология*. – 2000. – № 3. – С. 1–5.
11. *Попов С. В.* Вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения местной и общей холодовой травмы / С. В. Попов, В. А. Кузнецов // *Комбустиология*. – 2004. – № 20–21. – С. 1–6.
12. *Холодовая травма* / А. П. Чадаев, С. В. Свиридов, А. Д. Климиашвили [и др.] // *Рос. мед. журн.* – 2005. – № 5. – С. 20–23.

Г.А. Олейник

ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ С УЧЁТОМ ИНДЕКСА ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Обоснованы направления консервативной терапии больных с холодовыми повреждениями в дореактивном и раннем реактивном периодах течения заболевания с учётом показателей разработанного индекса тяжести холодовой травмы. Результаты внедрения основных положений предложенной тактики лечения в ожоговом отделении Харьковской городской клинической больницы скорой и неотложной медицинской помощи способствовали обратному развитию проявлений холодовых повреждений у 64 % больных, уменьшению летальности на 12 % и длительности лечения на 18 %.

Ключевые слова: холодовое повреждение, консервативное лечение, периоды течения заболевания.

G.A. Oleynik

SUBSTANTIATION OF DIRECTIONS CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH COLD INJURY TAKING INTO ACCOUNT THE INDEX OF SEVERITY

In this work the substantiation of directions of conservative therapy of patients with cold injuries in the prereactive and early reactive periods of disease taking into account indicators of the developed index of severity of cold injury is presented. Results of introduction of main aspects offered tactics of treatment in the Burns department of Kharkov municipal emergency hospital promoted the reverse development of cold injuries in 64 % patients, the lethality decrease upon 12 % and the reduction of treatment duration upon 18 %.

Key words: cold injury, periods of disease taking, conservative treatment.

Поступила 16.11.10

УРОЛОГІЯ

УДК 616.611-056.7

**В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, В.В. Бублик, М.Я. Дубовик,
Г.В. Лісова, О.А. Гуц, М.М. Поляков, М.А. Грушка**

*Харківський національний медичний університет
Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, м. Харків*

НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ ЯК ПРОЯВ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ В НЕФРОЛОГІЧНІЙ КЛІНІЦІ

Наведено відомості про антифосфоліпідний синдром, його патогенез, клінічні прояви, особливості в нефрологічній клініці. Описано два клінічних спостереження антифосфоліпідного синдрому у хворих з нефротичним синдромом, розглянуто аспекти диференційної діагностики.

Ключові слова: нефротичний синдром, антифосфоліпідний синдром, антифосфоліпідні антитіла, тромботична ангіопатія.

Нефротичний синдром – це симптомокомплекс, що характеризується високою протеїнурією (3,5 г за добу і більше), гіпопротеїнемією (менше 60 г/л), гіперліпідемією. Спостерігається у 19–50 % осіб із захворюваннями нирок [1]. Супроводжує багато первинних і вторинних захворювань нирок. Найчастіше розвивається внаслідок нефриту, амілоїдозу, пієлонефриту, пухлин, а також різних захворювань, що ведуть до ураження нирок, наприклад, цукрового діабету, туберкульозу тощо [1]. Установити діагноз нефротичного синдрому нескладно. Для цього не потрібно будь-яких спеціальних методів дослідження. Наявність набряків, вираженої протеїнурії, гіпо- і диспротеїнемії, гіперхолестеринемії звичайно не викликає сумніву в тому, що це клініко-лабораторні ознаки нефротичного синдрому. Сложніше вирішити, чим викликаний нефротичний синдром, яке основне захворювання або патологічний процес привели до його розвитку, що в кожному конкретному випадку є його причиною.

Одним з найбільш яскравих і прогностично небезпечних станів, що проявля-

ються нефротичним синдромом, є антифосфоліпідний синдром (АФС), відмітними ознаками якого є рецидивуючі венозні і артеріальні тромбози.

В основі АФС лежить розвиток аутоімунної реакції і поява антитіл до широко розповсюджених фосфоліпідів, що присутні на мембранах тромбоцитів, клітин ендотелію, нервової тканини [2–4]. АФС уперше був детально описаний при системному червоному вовчаку англійським ревматологом G. Hughes в 1983 р. [5]. З 1994 р., за пропозицією VI Міжнародного симпозиуму з антифосфоліпідних антитіл, у медичній літературі цей синдром нерідко називають синдромом Hughes.

Антитіла до фосфоліпідів – це гетерогенна популяція антитіл, що реагують з негативно зарядженими фосфоліпідами, рідше – з нейтральними. До антифосфоліпідних антитіл відносяться вовчаковий антикоагулянт, антитіла до кардіоліпіну, що є основним антигеном реакції Вассермана, антитіла, що реагують із сумішшю кардіоліпіну, холестерину, фосфатидилхоліну, що визначаються за допомогою реакції аглюти-

© В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, В.В. Бублик та ін., 2011

нації (хибнопозитивна реакція Вассермана), β_2 -глікопротеїн-1-кофакторзалежні антитіла, що пригнічують природну антикоагулянтну активність β_2 -ГПІ [6–8].

АФС розвивається переважно в молодому віці, у жінок в 4–5 разів частіше, ніж у чоловіків [9]. Може бути первинним, тобто пов'язаним з генетичними особливостями будови організму і не пов'язаним з будь-якою попередньою патологією, але частіше розвивається при захворюваннях, що супроводжуються продукцією антифосфоліпідних антитіл. Окремо виділяють катастрофічний АФС, який характеризується гострим мультиорганим тромбозом і імітує ДВЗ-синдром [10,11]. На думку більшості дослідників, питання про нозологічну самостійність первинного АФС до кінця не вирішено.

Найчастіше і у високому титрі антитіла до фосфоліпідів виявляються в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак (до 70 % випадків), рідше – при інших ревматичних захворюваннях, включаючи ревматоїдний артрит, системну склеродермію, синдром Шегрена [12, 13]. Надлишкове утворення антитіл до фосфоліпідів виявлено також у хворих із злоякісними новоутвореннями, лімфопроліферативними синдромами, аутоімунною тромбоцитопенічною пурпурою, на тлі гострих і хронічних вірусних, бактеріальних і паразитарних інфекцій (інфекційний моновуклеоз, СНІД тощо), при ряді захворювань ЦНС, деяких формах акушерської патології, на тлі прийому ряду широко розповсюджених лікарських препаратів (оральних контрацептивів, психотропних засобів).

Основним патогенетичним механізмом АФС є вплив антифосфоліпідних антитіл на судинні, клітинні й гуморальні компоненти системи коагуляції, що призводить до порушення рівноваги між протромботичними і антитромботичними процесами і розвитку тромбозів [8].

В основі АФС лежить незапальна тромботична васкулопатія з ураженням судин будь-якого калібру й локалізації, у зв'язку з чим спектр клінічної симптоматики надзвичайно різноманітний. У клінічній картині класичного АФС переважають артеріальні й венозні тромбози судин середнього й великого калібру, які, як правило, мають одну локалізацію. Для катастрофічного АФС характерна генералізована тромботична оклюзія судин малого калібру переважно мікроциркуляторного русла паренхіматоз-

них органів, що швидко розвивається і призводить до розвитку поліорганної ішемії й поліорганної недостатності у строки від декількох годин до декількох днів [10].

Клінічна картина АФС визначається двома факторами: локалізацією і довжиною тромбозів та проявами синдрому системної запальної відповіді. Поеднання симптомів, що залежать від виразності як тромботичної оклюзії судинного русла різних органів, так і системної запальної відповіді, формує надзвичайно поліморфну клінічну картину, часто істотно відмінну у різних пацієнтів, що утруднює діагностику АФС [9, 14]. У рамках АФС описано патологію ЦНС, серцево-судинної системи, порушення функції нирок, печінки, ендокринних органів, шлунково-кишкового тракту. Із тромбозом судин плаценти пов'язують розвиток деяких форм акушерської патології (табл.1). Характерною рисою АФС є часте рецидування тромбозів. Слід відмітити, що якщо першим проявом АФС був артеріальний тромбоз, то надалі у більшості хворих спостерігалися артеріальні тромбози, а у пацієнтів з першим венозним тромбозом – венозні. Венозний тромбоз – найбільш частий прояв АФС. Тромби звичайно локалізуються в глибоких венах нижніх кінцівок, а також у печінкових, порталних, поверхневих та ін. Характерними є повторні емболії із глибоких вен нижніх кінцівок у легені, що іноді призводять до легеневої гіпертензії.

Перебіг АФС, важкість і поширеність тромботичних ускладнень непередбачені і в більшості випадків не корелюють зі зміною титрів АФЛА.

Нирки є найбільш частим органом-мішенню АФС. Ознаки нефропатії у вигляді протеїнурії, прогресуючої гематурії, нерідко злоякісної артеріальної гіпертензії виявляються більш ніж у 70 % пацієнтів [15].

Для встановлення достовірного АФС необхідні принаймні один клінічний і один лабораторний критерій [16].

Лабораторними критеріями АФС є антитіла до кардіоліпіну: IgG або IgM у сироватці в середніх або високих титрах, що виявляються принаймні два рази протягом шести тижнів при визначенні за допомогою стандартизованого імуноферментного методу, що дозволяє визначати залежні від β_2 -глікопротеїну антитіла, а також вовчаковий антикоагулянт, що виявляється в плазмі також принаймні два рази протягом шести тижнів стандартизованим методом.

Таблиця 1. Клінічна картина АФС в залежності від локалізації венозних і артеріальних тромбозів

Локалізація (ураження)	Клінічні прояви
ЦНС	Рецидиви ГПМК, транзиторні ішемічні атаки, судорожний синдром, мігрень
Серця	Інфаркт міокарда, тромботична мікроангіопатія з розвитком ішемії міокарда, серцева недостатність, аритмії, клапанні пороки (частіше недостатність мітрального клапана)
Легень	Рецидиви ТЕЛА, легенева гіпертензія, геморагічний альвеоліт
Печінки	Ішемічні інфаркти печінки, синдром Бадда-Кіарі
Нирок	Тромбоз ниркової вени (гостра ниркова недостатність, гематурія) Тромбоз стовбура ниркової артерії (реноваскулярна АГ, гостра ниркова недостатність) Тромбоз гілок ниркових артерій (інфаркт нирки, реноваскулярна АГ) Тромбози внутрішньониркових артерій, артеріол, капілярів, клубочків (тромботичні мікроангіопатії)
Шкіри	Сітчасте ліведо, виразки, інфаркти нігтьового ложа
Периферичних судин	Тромбози, тромбофлебії
Судин плаценти	Рецидивуючі спонтанні аборти, внутрішньоутробна загибель плоду, преєклампсія, передчасні пологи

Профілактика й лікування тромбозів при АФС – не менш складне завдання, ніж його коректна діагностика. Це пов'язане з неоднорідністю патогенетичних механізмів, що лежать в основі АФС, поліморфізмом клінічних проявів, відсутністю достовірних клінічних і лабораторних показників, що дозволяють прогнозувати рецидивування тромботичних порушень. Фактично дотепер не розроблені загальноприйняті на міжнародному рівні стандарти, що стосуються тактики ведення пацієнтів з різними формами АФС. Глюкокортикоїди, а також цитотоксичні препарати і плазмаферез при АФС застосовуються тільки для зниження активності основного захворювання (наприклад, СЧВ) або при катастрофічному АФС. В інших випадках вони неефективні (і навіть протипоказані), оскільки тривала глюкокортикоїдна терапія потенційно може збільшувати ризик рецидивування тромбозів, а деякі цитотоксичні препарати збільшують ризик розвитку ускладнень антикоагулянтної терапії [17, 18].

Оскільки для АФС характерний високий ризик рецидивування тромбозів, очевидно, що переважна більшість пацієнтів мають потребу в проведенні профілактичної антикоагулянтної терапії протягом тривалого часу, іноді довічно. Виключення можуть скласти пацієнти зі стійкою (протягом декількох років) нормалізацією рівня АФЛА під час відсутності рецидивів тромбозів. Однак і в цьому випадку ризик рецидивування

тромбозів не може бути повністю виключений, і пацієнти мають потребу в ретельному динамічному спостереженні й, імовірно, прийомі низьких доз аспірину.

Наведемо клінічні спостереження двох хворих з АФС, що перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології (ХОКЦУН).

Хвора Л., 19 років. В 1997 р., у віці 6 років, встановлений діагноз: аномалія розвитку сечовивідних шляхів – сечоміхурово-сечовідний рефлюкс 2-го ступеня ліворуч. У зв'язку з гематурією в 2009 р. була обстежена в урологічному відділенні, встановлений діагноз: гострий геморагічний цистит. Протягом останніх трьох років відзначала метрорагії, з приводу чого приймала гормональні контрацептиви.

З огляду на геморагічний синдром та коагулопатії хвора була обстежена в медико-генетичному центрі, де було діагностовано порушення фолатного циклу (нашаровування ознак патології нирок на клінічні прояви дефіциту метіонін-синтази редуктази).

У 2008 р. у пацієнтки виявлена позитивна реакція Вассермана, при обстеженні в НДІ дерматології і венерології встановлена неспецифічна серопозитивність. Погіршення стану в 2010 р. виявилось набряками і протеїнурією до 11 г/добу, у зв'язку з чим госпіталізована в спеціалізоване нефрологічне відділення, де був діагностований нефротичний синдром (протеїнурія, гіпоальбу-

мінемія, гіперхолестеринемія). Лікування імуносупресивними препаратами протягом 20 днів привело до зниження протеїнурії. Хвора була виписана з відділення за власним наполяганням. Амбулаторно під спостереженням нефролога продовжила прийом імуносупресорів.

Через 10 днів після виписки зі стаціонара на тлі повного благополуччя у хворої з'явився інтенсивний больовий синдром у лівій поперековій ділянці, у зв'язку з чим в ургентному порядку госпіталізована в урологічне відділення з приводу ниркової кольки. Больовий синдром був купований протягом 1-ї доби. При ультразвуковому і рентгенологічному обстеженні конкремент не виявлений. Після консультації нефролога була проведена комп'ютерна томографія в судинному режимі і виявлений тромбоз лівої ниркової вени, з приводу чого в той же день проведено оперативне втручання. Субопераційно виявлений тромбоз лівої ниркової вени, некроз лівої нирки, виражений спайковий процес між ниркою і селезінкою. Проведена нефректомія ліворуч, тромбоектомія з лівої ниркової вени, спленектомія.

У післяопераційному періоді стан ускладнився тромбоемболією легеневої артерії і мозковою комою, у зв'язку з чим хвора протягом 10 діб перебувала на штучній вентиляції легень (ШВЛ). Отримувала терапію антикоагулянтами, антиагрегантами, антибіотиками, гепатопротекторами, сечогінними, на тлі якої стан хворої поступово поліпшувався. Надалі відновилися свідомість і зникла легенева симптоматика, на 10-ту добу хвора відключена від ШВЛ. Протеїнурія знизилася до 1,47 г/л, відновилися функція нирок (сечовина – 8,8 ммоль/л, креа-

тинін – 103,8 мкмоль/л), печінки (АлАТ – 16,9 ОД/л, АсАТ – 33,3 ОД/л), Нв – 114 г/л, еритроцити – $3,6 \cdot 10^{12}$ /л (табл. 2).

Виписана на 29-ту добу. Зараз продовжує навчання у ВНЗ й перебуває під спостереженням терапевта.

Хвора К., 39 років. 21.06.2010 р. у зв'язку з олігоанурією, набряками і протеїнурією ургентно госпіталізована у відділення нефрології і перитонеального діалізу ХОКЦУН. В 1984 р. перенесла остеомієліт нижньої щелепи і гематогенний остеомієліт стегнових кісток. В 1992 р. – вагітність, ускладнена пізнім гестозом, у зв'язку з чим розродження шляхом кесарева розтину в терміні 32 тижні. В подальшому сечовий осад не контролювала. Наприкінці травня 2010 р. на тлі полінозу з'явилися вказані скарги, у зв'язку з чим була госпіталізована.

При надходженні стан хворої середньої важкості, асцит, анасарка, гематоми в ділянці верхніх і нижніх кінцівок. Легені і серце без особливостей. АТ 120/80 мм рт. ст. Живіт збільшений у розмірах, асцит, печінка, селезінка не пальпується, діурез 150 мл, стул – схильність до проносів 3–4 рази на добу.

В клінічному аналізі крові: Е $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, Нв 132 г/л, кольоровий показник 0,9, Л $6,2 \cdot 10^9$ /л, еозинофіли 1 %, палочкоядерні 4 %, сегментоядерні 65 %, лімфоцити 21 %, моноцити 9 %, ШОЕ 15 мм/год.

Зсідання крові: початок 6'30'', закінчення 7'.

В біохімічному аналізі крові: цукор крові 8,5 ммоль/л, сечовина крові 15,7 ммоль/л, креатинін крові 107,0 мкмоль/л, загальний білок 45,2 г/л; калій 5,38 ммоль/л, натрій 125,6 ммоль/л, кальцій 1,66 ммоль/л; загальний білірубін 15,4 мкмоль/л, пря-

Таблиця 2. Лабораторні показники хворої Л. в ході динамічного спостереження

Показник	При надходженні	10-та доба після операції	20-та доба після операції
Гемоглобін, г/л	76,0	95,0	114,0
Еритроцити в крові, $\times 10^{12}$ /л	2,6	3,1	3,6
Лейкоцити в крові, $\times 10^9$ /л	26,5	9,1	6,9
Тромбоцити в крові, $\times 10^9$ /л	184,4	207,2	210,0
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	10,5	10,2	6,9
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	312,4	142,4	103,8
Загальний білок крові, г/л	28,6	42,4	58,6
АлАТ, ОД/л	316,8	142,7	33,3
АсАТ, ОД/л	100,9	84,5	16,9
Протеїнурія, г/добу	11,7	5,07	1,47

мий 3,0 мкмоль/л; АЛАТ 29,8 ОД/л, АсАТ 40,1 ОД/л; загальний холестерин 14,4 мкмоль/л; сечова кислота 36,3 ммоль/л.

В динаміці: сечовина 20,3 ммоль/л, креатинин 113,0 мкмоль/л.

ЛЕ-клітини не виявлені при трикратному дослідженні.

Коагулограма 20.06.10 р.: протромбіновий час 17,6 с, тромбіновий час – не згортається, активований частковий тромботичний час (АЧТЧ) – не згортається, фібриноген 7,6 г/л; 23.06.10: протромбіновий час – 15,8 с, тромбіновий час – не згортається, АЧТЧ – 64,3 с, фібриноген – 6,6 г/л; МНО – 1,13.

Глікемічний профіль: 5,5–5,9–6,1–5,9–6,0 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі: мало сечі, рН 6,0, білок 8,53 г/л, лейкоцити нечасто на все поле зору, еритроцити 5–7 у полі зору, циліндри гіалінові 5–6 у полі зору, зернисті 3–4 у полі зору.

Добова протеїнурія – 11,7 г.

Сеча на білок Бенс-Джонса – негативно.

При фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) виявлені ерозії цибулини дванадцятипалої кишки, вогнищева гастропатія. Дані УЗД: печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка без особливостей; нирки в типовому місці, права 10,6×5,8 см, ліва 10,8×6,2 см, паренхіма 2,0 см; чашково-мискова система не розширена, у черевній порожнині вільна рідина. Висновок: ознаки хронічного пієлонефриту, асцит.

Рентгенографія плоских кісток і таза, органів грудної клітини патології не виявила.

Консультації спеціалістів: невропатолог – остеохондроз грудного відділу хребта, гінеколог – множинні *ovule naborhii* шийки матки, гематолог – коагулопатія на тлі нефротичного синдрому.

Проведені дослідження маркерів аутоімунних порушень: антитіла до ДНК нативної 4,9 ОД/мл, антитіла до ДНК денатурованої 2,93 ОД/мл, АТ до фосфоліпіну (IgM) 20,66 ОД/мл, АТ до фосфоліпіну (IgG) 53,29 ОД/мл, вовчаковий антикоагулянт 0,15 ОД/мл.

Імунологічне дослідження: загальна кількість лейкоцитів – $5,35 \cdot 10^9$ /л, кількість нейтрофілів 3500, 65 %, кількість лімфоцитів 1850, 35 %, Т-лімфоцити (Е-РОК) CD3 851, 46 %, субпопуляція лімфоцитів CD4 26 %, субпопуляція лімфоцитів CD8 19 %, теофілінчутливі до Т-резистентних лімфоцитів 1:1,37, В-лімфоцити (ЕАС-РОК) 24 %, фагоцитоз 72 % активних клітин, мікробне

число 4,1, IgA 3,19 мг/мл, IgG 9,43 мг/мл, IgM 1,28 мг/мл, ЦІК з 3,5 % ПЕГ 0,027, лімфотоксичні аутоантитіла 11 %, комплемент 20, гемолізину 0,08, підбір імуномодуляторів *in vitro* (Е-РОК) (контроль): імуноглобулін 64 %, циклоферон 57 %, тималін 43 %, лаферон 37 %. Ig E (загальний) 59,44 МО/мл.

На підставі клініко-лабораторних даних встановлений діагноз: вторинний нефротичний синдром (генез не уточнений), середньої важкості, активна стадія, прогресуючий перебіг, гостра ниркова недостатність, стадія відновлення діурезу.

Проводилося лікування: дієта № 7, ендоксан, сандимун, трифас, гіпотіазид, актовегін, вазиліп, реосорбілакт (у зв'язку з ерозивним гастритом кортикостероїди не призначалися). На тлі проведеної терапії збільшився діурез до 1 л/добу, знизилася протеїнурія до 5,6 г/добу та рівень сечовини. Поряд з цим залишилися значний набряковий синдром, гіпопротеїнемія. Призначені переливання 10 % альбуміну. Стан хворої істотно покращився, зникли набряки, нормалізувалася функція нирок, протеїнурія знизилася до 0,22 г/добу. 22.07.10 р. хвора виписана із стаціонара з рекомендацією нефробіопсії з наступним призначенням патогенетичної терапії.

Подальше обстеження проходило за межами України. При надходженні скарг не було, окрім сухого кашлю. В рамках діагностики пухлин радіологічно було помічено інфільтративну зміну в правій нижній долі легені, під час КТ-графічного дослідження підтвердилася інфарктна пневмонія на тлі емболії артерії нижньої долі легені дорсобазального і дорсолатерального сегмента праворуч. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок був виключений за допомогою ультразвукової ехографії. Проводилася антикоагулянтна терапія гепарином. Розширена діагностика згортання показала істотне підвищення АЧТЧ (65 с), фактора VIII (418 %), фактора IX (194 %). Виявлений позитивний вовчаковий антикоагулянт.

Під час перебування в стаціонарі не було однозначно встановлено, чи тромботичні явища слід розглядати в рамках нефротичного синдрому, чи їх причиною є антифосфоліпідний синдром. Враховуючи підвищене значення ANAs і ds-DNA, раптовий початок симптоматики, диференційний діагноз провели з системним червоним вовчаком, ідіопатичним фокально-сегментарним гломерулонефритом. Необхідна для встановлення діагнозу нефробіопсія не була про-

ведена у зв'язку з недавньою емболією легень. Хворій була призначена терапія, що включала раміприл, омепразол, симвастатин, циклоспорин, преднізолон у дозах, що знижуються, кальцій, холекальциферол, а також був рекомендований повторний візит до клініки через три місяці для проведення нефробиопсії.

04.10.2010 р. хвору взяли для проведення пункції нирки на стаціонарне лікування в клініку м. Нюрнберга. При надходженні скарг не було, периферичних набряків не відмічено, параметри діяльності нирок в нормі. Білок в добовій сечі складає 0,14 г. При лабораторному контролі виявлений підвищений титр ANA, спонтанний тромбoplastиновий час після відміни антикоагулянтної терапії подовжений. Діагностика антитіл виявила активуючі коагуляцію фосфоліпідні антитіла як ознаку АФС.

Нефробиопсія виконана 4.10.2010 р. без ускладнень. При патолого-гістологічному дослідженні виявлено незначне збільшення кількості мезангіальних клітин і особливо матриксу. Відсутні ознаки інтра- або екстракапілярної проліферації. Візуалізовані вузькі гломерулярні базальні мембрани, покриті дегенеративно зміненими подоцитами з деформованими плоскими розплавленими відростками. Відсутні накладання імунних комплексів. При електронімікроскопічному дослідженні ознак імунокомплексного гломерулонефриту не виявлено. За даними імуногістології, ураження нирок на тлі системного червоного вовчака не підтверджено. Описані зміни щодо подоцитопатії мінімально відповідають гломерулопатії.

Отже, враховуючи нефротичний синдром в анамнезі та описані зміни, можна вважати, що гломерулопатія перебігає з мінімальними змінами.

Враховуючи значний ефект від лікування, зменшення протеїнурії на фоні проведеної монотерапії преднізолоном, рекомендовано зниження дози преднізолону, антикоагулянтна терапія протягом 6 місяців, препарати-блокатори синтезу холестерину, а також продовження нефропротективної терапії АСЕ-блокатором у низькій дозі. 06.10.2010 р. хвора в задовільному стані виписана під амбулаторний нагляд.

Однак при зниженні дозування метипреду до 10 мг у хворої відновилися ознаки нефротичного синдрому, і 27.10.2010 р. вона з вираженими набряками кінцівок, передньої черевної стінки, асцитом була госпіталізована до нефрологічного відділення

ОКЦУН. У хворої відмічені геморагії в місцях ін'єкцій, пастозність вік, добова протеїнурія 4,6 г, гіпопротеїнемія 48 г/л, гіперхолестеринемія 7,27 ммоль/л. У зв'язку з короткочасною втратою свідомості хвора переведена до відділення невідкладної нефрології. Призначено лікування: еуфілін, метипред, гепарин, актовегін, альбумін, трифас, вазиліп, нексіум.

Хвора консультована гінекологом, окулістом, невропатологом, проведені рентгенографія органів грудної клітки, УЗД. Гострої патології не виявлено. Допплерівське дослідження ниркових судин дозволило виключити тромбоз ниркових артерій.

Враховуючи анамнестичні дані про порушення фолатного циклу, тромбоемболію малих гілок легеневої артерії, наявність алергічних реакцій, шкірних мікроангіопатій, хворій призначили консультацію в умовах медико-генетичного центру. При обстеженні виявлені гени схильності (гетерозиготний компаунд MTHFR і MTRR) до судинної патології, асоційовані з АФС. Значення гомоцистеїну (10,9 ммоль/л) і вітаміну B₁₂ (297 пг/мл) в нормі, а фолієвої кислоти (5,0 нг/мл) знижені. Тому діагноз хворої: АФС і дефіцит фолатного циклу (гетерозиготний компаунд MTHFR і MTRR). Призначена дієта, збагачена фолієвою кислотою, і в подальшому, після контрольного обстеження, вирішено питання про кофакторну терапію.

01.11.2010 р. хвора переведена з відділення невідкладної нефрології. Відмічена незначна позитивна динаміка: зменшилися набряки, протеїнурія 2,93 г/л, гемодинаміка стабільна, не відмічено свіжих гематом. Продовжено лікування: медрол, сандимун, ендоксан, актовегін. Надалі стан хворої прогресивно поліпшувався: 08.11.2010 р. – набряків немає, протеїнурія 0,09 г, загальний білок крові 63,9 г/л, показники системи зсідання стабільні: протромбіновий час 15,6 с, АЧТЧ 45,4 с. 09.11.2010 хвора у задовільному стані виписана для подальшого амбулаторного лікування. Рекомендовано продовжити прийом сандимуну, медролу, верошпірону.

Наведені клінічні спостереження мають інтерес з погляду швидкого виявлення АФС, що перебігав на тлі порушення фолатного циклу, маніфестував нефротичним синдромом, який ускладнився тромбозом.

Своєчасність діагностики, правильна лікувальна тактика дозволили фахівцям, а саме хірургам, нефрологам, судинним хірургам

гам, реаніматологам, генетикам надати хворим кваліфіковану медичну допомогу.

АФС є одним з найбільш частих варіантів надбаної тромбофілії, тому його необхідно активно виявляти. АФС слід виключати у випадках розвитку тромбозів різної локалізації, при раптових порушеннях зору, динамічних порушеннях мозкового кровообігу, ішемічних інсультах, парезах і паралі-

чах, епісиндромі, сітчастому ліведо й інших характерних шкірних симптомах, помірній тромбоцитопенії, що поєднується з тромбозами та ішемічними явищами. Правильна інтерпретація симптомів і своєчасна лабораторна діагностика АФС мають велике практичне значення, оскільки змушують істотно коригувати проведену терапію при асоційованих із цим синдромом захворюваннях.

Список літератури

1. Cameron J. S. The nephrotic syndrome: management, complications and pathophysiology / J. S. Cameron // Oxford textbook of clinical nephrology. – London : Oxford University Press, 1997. – P. 461–492.
2. The value of IgA antiphospholipid testing for the diagnosis of antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus / M. L. Bertolaccini, T. Atsumi, A. Escudero-Contreras [et al.] // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P. 2637–2643.
3. Loizou S. The Antiphospholipid syndrome / S. Loizou, M. J. Walport, K. A. Davies [ed. R. A. Asherson et al.]. – Boca Raton, 1996.
4. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме / Е. Л. Насонов, А. А. Баранов, Н. П. Шилкина, З. С. Алекберова. – Москва–Ярославль, 1995. – С. 162.
5. Hughes G. R. V. The antiphospholipid syndrome: ten years on / G. R. V. Hughes // Lancet. – 1993. – Vol. 324. – P. 341–344.
6. Infante-Rivaud C. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and fetal loss / C. Infante-Rivaud // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 1063.
7. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients / R. Cervera, J. C. Piette, J. Font [et al.] // Arthr. Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 1019–1026.
8. Meroni P. L. Pathogenetic mechanism mediating antiphospholipid syndrome / P. L. Meroni, P. Riboldi // Curr. Opin. Rheumatology. – 2001. – Vol. 13. – P. 377–382.
9. Основы диагностики и терапии антифосфолипидного синдрома / З. С. Баркаган, А. П. Момот, Г. В. Сердюк, Л. П. Цыпкина – М. : Ньюдиамед, 2003. – С. 31–35.
10. Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome: A review of pathogenesis, clinical features and treatment / R. A. Asherson, R. Cervera // AMI. – 2002. – № 2. – P. 268–273.
11. Burcogli-Oral A. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defirootide / A. Burcogli-Oral, D. Eskan, R. Aasherson // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 2006–2011.
12. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus / D. Alarcon-Segovia, M. E. Perez-Vazques, A. R. Villa [et al.] // Semin. Arthr. Rheum. – 1992. – Vol. 21. – P. 275–286.
13. Amout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulant / J. Amout // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86. – P. 83–91.
14. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика / Е. Л. Насонов // Клин. медицина. – 1989. – № 1. – С. 5–13.
15. Таран О. Нефропатії при антифосфолипідному синдромі / О. Таран // Ліки України. – 2005. – № 5. – С. 32–34.
16. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome / W. A. Wilson, A. Gharavi, T. Koike [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 1309–1311.
17. Насонов Е. Л. Профилактика и лечение антифосфолипидного синдрома: современные рекомендации и перспективы / Е. Л. Насонов // Здоров'я України. – 2004. – № 21 (106); 22 (107). – С. 12–14; С. 11.
18. Насонов Е. Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома / Е. Л. Насонов // Терап. архив. – 2003. – № 5. – С. 83–86.

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, В.В. Бублик, М.Я. Дубовик, А.В. Лесовая, Е.А. Гуц, Н.Н. Поляков, М.А. Грушка

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Приведены сведения об антифосфолипидном синдроме, его патогенезе, клинических проявлениях, особенностях в нефрологической клинике. Описаны два клинических наблюдения анти-

фосфолипидного синдрома у пациентов с нефротическим синдромом, рассмотрены аспекты дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: нефротический синдром, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, тромботическая ангиопатия.

V.M. Lesovoy, N.M. Andon'eva, V.V. Bublik, M.Ya. Dubovik, A.V. Lesovaya, E.A. Guts, N.N. Polyakov, M.A. Grushka

NEPHROTIC SYNDROME AS IMPLICATION OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN NEPHROLOGICAL CLINIC

In article findings about antiphospholipid syndrome, pathogenesis, clinical implication, features in nephrological clinic are resulted. 2 clinical supervision antiphospholipid syndrome at patients with nephrotic syndrome are presented, aspects of differential diagnostics are surveyed.

Key words: nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombotic angiopathy.

Поступила 27.12.10

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-089.23-053.2-76-06-084:616.314.13

*Ю.В. Ткаченко, Р.Б. Слободской**Харьковский национальный медицинский университет
Харьковский национальный университет радиоэлектроники***ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭМАЛИ
В КОМПЛЕКСЕ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИМЕНЕНИЯ БРЕКЕТ-ТЕХНИКИ**

Приведены результаты применения пакета программного обеспечения, построенного на платформе Microsoft Net Framework, для автоматизации обработки исходных данных и объективизации результатов тестирования резистентности эмали. Применение разработанной программы для обработки цифровых фотографий эмали после проведенного ТЭР-теста по Окушко позволило получить объективные количественные показатели и усовершенствовать методику оценки результатов тестирования по сравнению с используемой эталон-шкалой.

Ключевые слова: эмаль, резистентность, тестирование.

На современном этапе развития стоматологии как отрасли медицинской науки актуальной задачей является внедрение принципов доказательной медицины. Эти принципы базируются на объективной, качественной и, самое главное, количественной оценке результатов исследований.

Анализ литературных источников, посвященных решению проблем тестирования резистентности эмали, показал что ни в одном из них нет информации о методах объективизации результатов тестирования, тем более с применением современных средств вычислительной техники.

Известно, что для лечения зубочелюстных аномалий широко используют различные системы брекетов [1]. Брекеты-техника имеет как явные преимущества, так и недостатки [2]. При её использовании нарушается микроэкология полости рта, ухудшается её гигиеническое состояние, увеличивается поражаемость зубов кариесом и нарастает воспаление окружающих зубы тканей [3, 4]. Одним из осложнений применения брекет-

техники является очаговая деминерализация эмали [5].

При планировании профилактических мероприятий в комплексе ортодонтического лечения с использованием брекет-систем необходимо учитывать структурно-функциональные свойства эмали, а именно её устойчивость к воздействию кислот. Для определения кислотоустойчивости эмали используют известный тест эмалевой резистентности (ТЭР-тест) по В.Р. Окушко [6]. Однако существенным недостатком этого метода является субъективность оценки оттенка протравленной эмали и окрашенной метиленовым синим по эталон-шкале.

На наш взгляд, проблема своевременной оценки степени резистентности эмали и, самое главное, объективизация результатов тестирования в комплексе профилактики очаговой деминерализации несомненно актуальна.

Целью данного исследования было повышение эффективности профилактики очаговой деминерализации эмали путём автоматизации обработки исходных дан-

© Ю.В. Ткаченко, Р.Б. Слободской, 2011

ных и объективизации результатов тестирования её резистентности.

Объект и методы. Нами была разработана программа, построенная на платформе Microsoft Net Framework и содержащая несколько модулей, предназначенных для обработки исходного материала, визуализации результатов обработки и ведения соответствующей базы с полученными данными.

Обработка исходных данных базируется на попиксельном анализе области изображения, выделяемой оператором, с проверкой каждого пикселя на тот или иной цвет и установлением его концентрации. Результаты обработки визуализируются цифровыми данными и гистограммой и сохраняются в базе данных с возможностью вывода на печать.

Результаты. Разработанная программа применена для обработки цифровых фотографий полости рта 26 пациентов с зубочелюстными аномалиями в период сформированного постоянного прикуса. Возраст пациентов – от 19 до 25 лет. Фотографии были получены с помощью фотоаппарата Nikon 100 с разрешением изображений 7,2 мегапикселей. Полученные фотографии сохранялись в формате любого редактора, для работы с изображениями (jpg, gif, tif).

В результате проведённых клинических исследований нами была разработана методика объективизации результатов тестирования резистентности эмали по В.Р. Окушко для профилактики очаговой деминерализации эмали:

- проведение ТЭР-теста;
- медицинское фотографирование исследуемого зуба с использованием макросъёмки;
- анализ цифровых фотографий с помощью разработанного пакета программного обеспечения.

Оценка изображений проведена в следующем порядке: загрузка исследуемого изображения (рис. 1); выделение исследуемой области и её сканирование.

Нами были получены результаты анализа медицинской фотографии в виде столбиковой гистограммы (рис. 2). На ней мы отобразили процентное содержание всех трёх вариантов структурно-функционального состояния эмали.

Уровень структурно-функционального состояния эмали определяется по доминирующему типу резистентности.

В дополнительном окне (рис. 3) мы отобрали цифровые значения каждого из уровней резистентности эмали.



Рис. 1. Монитор с загруженной медицинской фотографией зубного ряда пациента после проведения ТЭР-теста

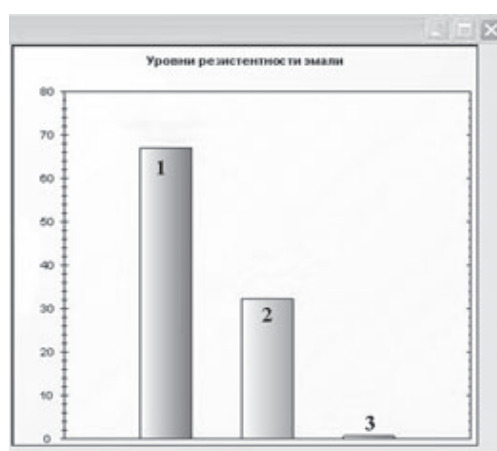


Рис. 2. Столбиковая гистограмма результатов анализа фотографии с уровнями резистентности эмали:

1 – ТЭР-1; 2 – ТЭР-2; 3 – ТЭР-3

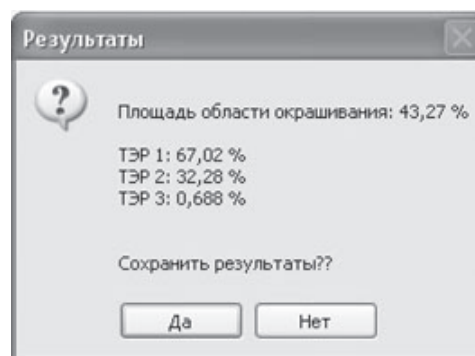


Рис. 3. «Окно» программы с цифровыми значениями уровней резистентности эмали, определённых при анализе изображения

Выводы

1. Разработанный пакет программного обеспечения может быть использован для обработки изображений и визуализации результатов тестирования резистентности эмали.

2. Полученные при тестировании результаты позволяют не только объективизировать процесс анализа результатов, но и получить чёткие количественные показатели.

3. Применение программного обеспечения перспективно для составления комплексов индивидуальной профилактики стоматологических заболеваний, в том числе очаговой деминерализации эмали.

Список литературы

1. Тугарин В.А. Современная несъемная ортодонтическая техника эджуайз / В. А. Тугарин, Л. С. Персин, А. Ю. Дорохин. – М.: Медицина, 1996. – 220 с.
2. Арсенина О.И. Особенности профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта у лиц, пользующихся несъемной ортодонтической техникой / М. В. Кабачек, О. И. Арсенина // Пути совершенствования последипломного образования специалистов стоматологического профиля : Актуальные проблемы ортопедической стоматологии и ортодонтии : Сб. тезисов научн.-практ. конф. – М., 2002. – С. 250–251.
3. Барчукова О.В. Предварительные результаты изучения состояния пародонта у взрослых в период исправления зубочелюстных аномалий / О. В. Барчуков, В. Н. Трезубов, Р. А. Фадеев. – Режим доступа: www.stomatburg.ru/articles/piter/227
4. Вавилова Т.П. Профилактика стоматологических заболеваний при лечении современными ортодонтическими аппаратами / Т. П. Вавилова, М. В. Коржукова. – М., 1997. – 35 с.
5. Смоляр Н.И. Профилактика очаговой деминерализации при различном состоянии структурно-функциональной резистентности эмали на этапах лечения несъемной ортодонтической аппаратурой / Н. И. Смоляр, М. С. Дрогомирецкая // Совр. стоматол. – 2002. – № 4 (20). – С. 48–51.
6. Окушко В. Р. Результаты изучения механизмов резистентности эмали / В. Р. Окушко // Стоматология. – 1985. – № 2. – С. 83–85.

Ю.В.Ткаченко, Р.Б. Слободський

ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕМАЛІ В КОМПЛЕКСІ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ЗАСТОСУВАННЯ БРЕКЕТ-ТЕХНІКИ

Наведені результати застосування пакета програмного забезпечення, що побудований на платформі Microsoft Net Framework, для автоматизації обробки вихідних даних і об'єктивізації результатів тестування резистентності емалі. Застосування розробленої програми для обробки цифрових фотографій емалі після проведеного ТЕР-тесту за Окушко дозволило отримати об'єктивні кількісні показники й удосконалити методику оцінки результатів тестування в порівнянні з еталон-шкалою, що використовувалася раніше.

Ключові слова: емаль, резистентність, тестування.

Yu.V. Tkachenko, P.B. Slobodsky

OBJECTIFICATION OF RESULTS TESTING TO ENAMEL'S RESISTANCE IN COMPLEX OF PROPHYLAXIS TO COMPLICATIONS OF APPLICATION OF EDGEWISE-TECHNIQUE

The article includes the results of using the software package which was constructed on the platform Microsoft Net Framework for automatic processing of outgoing data and objective results of testing the resistance of enamel. The application of developed software for the processing of digital photographs of the enamel after Okushko ERT-test enabled to get objective quantitative indicants and to improve the methods of evaluating the results of testing in comparison to the standard scale which had been used earlier.

Key words: enamel, resistance, testing.

Поступила 20.08.10

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

УДК 612.112.3

М.О. Иваненко*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины»,
г. Харьков*

РАЗВИТИЕ ТЕОРИИ ФАГОЦИТОЗА

Изложены основные представления о фагоцитозе. Обсуждены этапы фагоцитоза: распознавание, опсонизация, поглощение и элиминация. Представлены сведения о молекулярных механизмах регуляции фагоцитоза.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, фагоцитоз, опсонизация, поглощение, элиминация.

Фагоцитоз – это комплекс клеточных событий, в основе которых лежит распознавание, опсонизация, поглощение и элиминация из организма корпускулярных частиц размером больше 0,5 мкм [1]. Это явление было открыто выдающимся русским учёным, лауреатом Нобелевской премии И.И. Мечниковым в конце XIX в. Одной из главных заслуг И.И. Мечникова перед наукой явилось создание фагоцитарной теории иммунитета, сущность которой заключалась в доказательстве роли лейкоцитов в защите организма от инфекции. Это даёт основание считать учёного, наряду с Л. Пастером, П. Эрлихом, Э. Берингом и другими, одним из основоположников иммунологии как самостоятельной науки [2]. И.И. Мечникову принадлежит одно из первых определений фагоцитоза. В 1903 г. он писал: «Под невосприимчивостью к заразным болезням надо понимать общую систему явлений, благодаря которым организм может выдержать нападение болезнетворных микробов» [3]. Следует указать, что сам процесс поглощения лейкоцитами бактерий был хорошо известен задолго до И.И. Мечникова, но только он смог понять сущность этого явления и дал ему место в системе защиты организма от инфекционных агентов. Именно И.И. Мечников доказал, что поглощение бактерий лейкоцитами является защитной реакцией, направленной на элими-

нацию возбудителя из организма, первой линией в защите организма от патогенных микробов, а также составной частью воспаления как защитной реакции организма.

Первоначально фагоцитарная теория не получила поддержки в научном мире. Роберт Кох назвал её «восточной сказкой». Но еще при жизни И.И. Мечникова была доказана правильность основных положений фагоцитарной теории, и она в настоящее время продолжает оставаться в центре биологической и медицинской науки.

Целью данной работы явилось обсуждение основных этапов фагоцитоза и молекулярных механизмов его регуляции.

Различают несколько этапов фагоцитоза: распознавание, опсонизация, поглощение и элиминация.

При проникновении патогенного микроба в организм возникает необходимость отличить его от клеток «хозяина». Фагоциты обладают примитивной способностью отличать «свое» от «чужого» и «нужное» от «ненужного». Это связано с тем, что все бактерии имеют в своём составе некие консервативные структуры, отсутствующие у высших животных. R. Medzhitov et al. [4] назвали их молекулярными структурами, ассоциированными с возбудителем (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны – ПАМП). К ним относятся тейхоевые кислоты и липополисахариды грамп-

© М.О. Иваненко, 2011

ложительных и граммотрицательных микробов, различные компоненты клеточной стенки бактерий и мембраны вирусов и т. д. В процессе эволюции у фагоцитов выработались рецепторы, распознающие ПАМП и, следовательно, возбудителя. R. Medzhitov et al. назвали их рецепторами, распознающими структуры возбудителя (паттерн-распознающие рецепторы (ППР)). ППР могут находиться на клетках (интегрины, CD14 и др.) и в составе сывороточных белков (С-реактивный белок, маннозосвязывающий рецептор и др.). Последние два белка относятся к белкам острой фазы лектиноподобного типа, продуцируемыми клетками печени после проникновения патогенного микроорганизма. Первый взаимодействует с фосфатидилхолином клеточной стенки бактерий, второй – с разветвленными маннозными цепями на поверхности возбудителя. Макрофаги на своей поверхности содержат рецепторы как для С-реактивного, так и для маннозосвязывающего белка. Взаимодействие этих рецепторов с бактериями, покрытыми белками острой фазы, ведёт к интенсивному поглощению таких бактерий. Таким образом, задолго до начала синтеза специфических антител организм отвечает образованием большого количества белков, усиливающих фагоцитоз, что имеет большое значение в борьбе организма с инфекцией.

В 1903–1904 гг. английскими учёными Райтом и Дугласом установлен факт усиления сывороткой крови поглощения бактерий лейкоцитами. Этот эффект был назван опсоническим (орсоно – подготавливаю к пищеварению). Открытие феномена опсонизации сыграло важную роль в развитии учения о фагоцитозе. Этот феномен как бы примирил между собой сторонников фагоцитарной и гуморальной теорий иммунитета, так как впервые была показана совместная деятельность фагоцитов и факторов сыворотки крови. В настоящее время установлено, что явление опсонизации связано с наличием в сыворотке комплемента и иммуноглобулинов, а на поверхности профессиональных фагоцитов (нейтрофилов, моноцитов и макрофагов) – рецепторов для этих белков.

Из белков системы комплемента наиболее активными в плане опсонизации бактерий являются компоненты альтернативного пути расщепления комплемента – C3b и продукты дальнейшего его распада – iC3b, C3dg и C3d. Сам по себе компонент C3b не обладает способностью стимулировать по-

глощение опсонизированных им бактерий, но он резко усиливает опсонизирующий эффект иммуноглобулинов. Способностью индуцировать поглощение и интернализацию бактерий обладают только продукты протеолитического расщепления C3b.

Опсонизирующей активностью обладают молекулы IgG и IgA. IgM такой активностью не обладает. Как известно, молекула IgG состоит из двух антигенсвязывающих Fab-фрагментов и одного кристаллизующегося Fc-фрагмента. Взаимодействие Fab-фрагмента молекулы IgG-антитела с детерминантной группой антигена ведёт к некоторому изменению конформации антитела и появлению способности у Fc-фрагмента этой молекулы взаимодействовать со специальным рецептором на поверхности фагоцитирующих клеток, который так и называется Fc-рецептор (FcR). Этот рецептор играет ведущую роль в процессе фагоцитоза. Трансфекция любых клеток – эпителиальных, мышечных, фибробластов, с помощью ДНК, кодирующей FcR, делает их способными к поглощению опсонизированных частиц.

Взаимодействие Fc-фрагмента IgG- или IgA-антител, находящихся в комплексе с бактериальной клеткой, с Fcγ R или Fcα R фагоцита соответственно ведёт к поглощению и интернализации этой клетки, в чём собственно и заключается феномен опсонизации. В настоящее время детально изучены молекулярная структура FcR и пути активации фагоцитов, опосредуемые через эти рецепторы.

Fcγ R является гликопротеином. Существуют три рецептора для взаимодействия с IgG и два – для взаимодействия с IgA [5]. Эти рецепторы, за исключением Fcγ RIIA, состоят из α-цепи и двух γ-цепей. Первая цепь имеет три фрагмента: экстрацеллюлярный, трансмембранный и короткий внутриклеточный. В силу последнего обстоятельства сигнал, передаваемый с α-цепи при её взаимодействии с опсонизированной бактерией внутрь фагоцита не передается. Для этого существует рядом находящийся димер из γ-цепей, локализованный только внутриклеточно. Характерной чертой этого димера является наличие у него ITAM-домена (иммуноглобулин подобного тирозин-активирующего мотива), в составе которого имеются два тирозиновых остатка. У Fcγ RIIA имеется только α-цепь с довольно длинным внутриклеточным фрагментом, содержащим ITAM-домен.

Для активации фагоцита необходимо кросс-связывание опсонизированной бактерией двух рядом расположенных FcγR. Это ведёт к активации тирозинкиназы семейства Src, осуществляющей фосфорилирование тирозиновых остатков ITAM-домена. Фосфорилированный домен соединяется с тирозинкиназой из семейства Syk, которая активируется и передаёт сигнал дальше вглубь фагоцита [6].

В процессе активации фагоцита принимает участие несколько фосфолипаз [7]. Упомянутая Syk-киназа вызывает активацию фосфолипазы C, которая расщепляет фосфатидилинозитол с образованием двух очень важных мессенджеров: инозитолтрифосфата (ИТФ) и диацилглицерола (ДАГ). ИТФ стимулирует выход Ca⁺⁺ из внутриклеточных депо, ДАГ активирует серин/треониновую протеинкиназу C (ПКС), играющую ключевую роль в активации клеток любого происхождения. В фагоцитозе этот фермент участвует в процессе поглощения опсонизированных бактерий. В месте прикрепления опсонизированного возбудителя к фагоциту происходит переход низкомолекулярного G-актина в полимеризованный F-актин, входящий в состав цитофиламентов псевдоподии, формирующейся в месте контакта клетки с бактерией. Цитофиламенты перекрёстно сшиваются белком актиногелином – MARCKS – после его фосфорилирования ПКС. В результате этого F-актин переходит в состояние геля. В сокращении геля принимает участие миозин, являющийся источником энергии. При сокращении актина опсонизированная бактерия охватывается псевдоподией фагоцитарной клетки, которая смыкается над этой бактерией, и она оказывается внутри фагоцита [5, 8]. В процессе поглощения бактерии, опосредуемого FcγR, помимо ПКС, Src и Syk-киназ, важную роль играет также фосфатидилинозитол-3-киназа, с помощью которой осуществляется реорганизация цитоскелета фагоцита [9].

Значение указанных киназ в фагоцитозе убедительно доказывается с помощью ингибиторного и мутационного анализа. Вортманнин, специфический ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы, практически полностью подавляет процесс поглощения бактерий, опосредуемый FcγR. Ингибитор ПКС – тауроспорин – также препятствует поглощению опсонизированных бактерий и подавляет накопление ПКС, F-актина, актиногелина и других белков цитоскелета

в участке цитоплазмы, ниже прикрепления бактерии. В клетках, мутантных по Syk-киназам, поглощения опсонизированных частиц не происходит. К такому же эффекту ведёт единичная замена тирозина на фенилаланин в ITAM-домене γ-цепи FcγR [5].

При присоединении опсонизированных бактерий к FcγR, наряду с фосфолипазой C, активируется и фосфолипаза D (ФЛД). Этот фермент расщепляет фосфотидилхолин мембраны с образованием фосфатидиловой кислоты, которая активирует фермент – фосфатидил-1-фосфат-5-киназу. В результате деятельности этого фермента образуются метаболиты, которые способствуют дегрануляции фагоцитов. Из фосфатидиловой кислоты образуется ДАГ, который, как уже указывалось, является мощным активатором ПКС. Под влиянием этого фермента развивается последовательная цепь событий, приводящих в конечном итоге к активации генома фагоцита. ПКС активирует серин/треониновую киназу RAF-1, которая ответственна за включение MAP-каскада, заключающегося в последовательной активации киназ: MEK, MAPK, MAP. Последним звеном в этой цепи являются киназы ERK-I и ERK-II. ERK-II принимает участие в ряде событий, связанных с фагоцитозом. Этот фермент фосфорилирует киназы, активирующие миозин, что в конечном итоге проявляется в образовании псевдоподии и интернализации бактерии. ERK-II совместно с протеинкиназой B препятствует апоптозу нейтрофилов главным механизмом гибели фагоцитарных клеток. Фермент проникает в ядро фагоцита и активирует белки, ответственные за экспрессию «ранних генов активации»: c-fos и c-jun [10, 11]. Результатом этого является образование транскрипционных факторов: NF-AT, AP-1, NF-κB.

Фактор NF-κB играет важную роль в жизни фагоцитарной клетки, отвечая за продукцию хемокинов и ряда цитокинов. Мыши, дефектные по NF-κB, неспособны к защите от ряда инфекций. Макрофаги таких мышей при контакте с бактериальными агентами подвергаются моментальному апоптозу [12].

Главным кульминационным событием фагоцитарного процесса является киллинг поглощённого микроба, находящегося в фagosоме. Происходит созревание фagosомы, заключающееся в её слиянии с лизосомами: первичными и вторичными гранулами фагоцитов (дегрануляция), и образовании фаголизосомы, являющейся местом гибели

и деградации возбудителя. В этом процессе принимают участие белки *gab*-семейства GTP-связывающих молекул, а также белки из семейства аннексинов. Особую роль в процессе слияния играют белки *gab-5* и *gab-7*. Вещества, ингибирующие функциональную активность этих белков, полностью препятствуют процессу образования фаголизосомы [13]. В процессе слияния участвует также белок актиногелин, принимавший, как ранее отмечалось, участие в образовании псевдоподии. Активная ПКС нужна на всех этапах созревания фаголизосомы.

В гибели микроба принимают участие кислородозависимые и кислородонезависимые механизмы.

Кислородозависимые механизмы реализуются в результате образования активных форм кислорода и азота – веществ, высокотоксичных для любой клетки. В первом случае мембранная форма НАДФН-оксидазы генерирует супероксидный анион – O_2^- , характеризующийся наличием на внешней орбите лишнего электрона и ряда других образующихся из этого радикала активных форм кислорода – перекиси водорода, гидроксильного радикала, синглетного кислорода и гипохлорной кислоты. Все эти вещества обладают способностью окислять различные биологические объекты, результатом чего может быть как киллинг возбудителя, так и разрушение тканей макроорганизма.

Крупным достижением молекулярной иммунологии является расшифровка строения НАДФН-оксидазы и путей регуляции её активности [14]. Этот фермент является цитохромом b558, состоящим из двух субъединиц: *p21* и *gp91*. Последняя субъединица сильно гликозилирована и содержит два сайта для ФАД и НАДФ. Имеются два внутриклеточных белковых компонента неактивированной оксидазы: *p47* и *p67*. Активированная ПКС фосфорилирует *p47*, в результате чего этот белок транслоцируется в мембрану и образует комплекс с НАДФН-оксидазой. Но этого ещё недостаточно для активации указанного фермента. В неактивированном фагоците имеется комплекс, состоящий из двух белков: GDP-связывающего белка *Rac2* и его ингибитора *GDI*. При активации клетки этот комплекс диссоциирует и GDP переходит в GTP. GTP-связывающий белок *Rac2* активирует белок *p67*, который встраивается в мембрану с образованием функционально активной НАДФН-оксидазы, способной переносить электрон на кис-

лород с последующим образованием ряда активных форм этого элемента (процесс кислородного взрыва).

Система НАДФН-оксидазы играет важную роль в защите организма от инфекции. Существует тяжёлая наследственная болезнь, сцепленная с X-хромосомой – хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ). Она характеризуется развитием рецидивирующих гнойно-воспалительных инфекционных процессов бактериальной природы, развивающихся практически сразу после рождения ребёнка. У мальчиков, больных ХГБ, не происходит образования в лейкоцитах супероксидного радикала, и такие лейкоциты практически не способны убивать бактерии. В 70 % случаев развитие ХГБ связано с наличием дефекта в гене, кодирующем белок *gp91*. Это может быть результатом полного отсутствия гена, микроделеции, точковых мутаций и т. д.

Как уже упоминалось, в процессе кислородного взрыва в лейкоцитах могут образовываться активные формы азота. В 1987 г. J. Hibbs et al. [15] обнаружили, что при окислении аргинина с помощью индуцибельного фермента NO-синтазы (*iNOS*) в макрофагах образуется окись азота. Из окиси азота образуется ряд активных форм: нитросониум (NO^+), нитроксид (NO^-), двуокись азота (NO_2), пероксинитрит ($ONOO^-$) и др. Все они обладают мощным бактерицидным, фунгицидным и вирусоцидным эффектами.

Имеется существенное различие в экспрессии НАДФН-оксидазы и *iNOS* в клетках. Первая находится в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, вторая – практически во всех клетках, включая гепатоциты, мышечные клетки, фибробласты и др. Сделано предположение [14], что такое распределение ферментов отражает фундаментальное различие в их специализации. НАДФН-оксидаза играет главную роль в киллинге внеклеточных, *iNOS* – в киллинге внутриклеточных возбудителей. В случае последних имеются в виду те микроорганизмы, которые выходят из фагосомы и размножаются в цитоплазме (листерии, микобактерии и др.). Активные формы кислорода, образуемые НАДФН-оксидазой, мало эффективны в уничтожении таких возбудителей.

Кислородонезависимые механизмы киллинга связаны с наличием в первичных и вторичных гранулах лейкоцитов микробоцидных ферментов, белков и пептидов [16–18]. Среди веществ белковой природы

следует выделить белок, повышающий проницаемость бактерий (BPI), и фосфолипазу A2 (ФЛА). BPI является высококатионным белком первичных гранул лейкоцитов с молекулярной массой 55 kDa, действующим только на грамотрицательные бактерии. Он встраивается во внешнюю липидную мембрану бактерии, вызывает дезинтеграцию и повышение её проницаемости, проявляющиеся в конечном итоге в гибели возбудителя. ФЛА, белок с молекулярной массой 16 kDa, находящийся в гранулах лейкоцитов, действует преимущественно на грамположительные бактерии. Она обладает способностью разрушать фосфолипидный слой мембраны этих бактерий. Её бактерицидный эффект на грамотрицательные бактерии слабый, но он может быть существенно усилен в присутствии других антимикробных агентов.

Помимо указанных веществ в гранулах лейкоцитов находится и ряд других белков, бактерицидное действие которых сравнительно давно охарактеризовано. К ним относятся лизоцим, катепсины, лактоферрин, белок, связывающий витамин B₁₂, и ряд других. Все они вносят определённый вклад в способность фагоцитов убивать и разрушать микроорганизмы. Существенный вклад в эти свойства лейкоцитов вносят антимикробные пептиды. В 1985 г. T. Ganz и R.I. Lehrer [19] обнаружили в лейкоцитах дефензины – группу сходных по молекулярной организации пептидов с молекулярной массой 4 kDa с широким спектром антимикробной активности. Они характеризуются наличием трёх внутривитрицепочечных дисульфидных связей и β -структурой. В лейкоцитах человека обнаружено четыре вида α -дефензинов (HNP-1,2,3,4), располагающихся в первичных гранулах, и два вида β -дефензинов (HBD-1,2), располагающихся во вторичных гранулах, α - и β -формы отличаются по локализации дисульфидных связей в молекуле. Дефензины действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, простейшие вирусы. При взаимодействии с бактериями дефензины встраиваются в мембрану, вызывают образование в ней пор и нарушение проницаемости клетки.

Сравнительно недавно был открыт новый класс антимикробных пептидов – кателицидины, достаточно широко распространённые в лейкоцитах различных видов животных [20]. Это большая семья пептидов с молекулярной массой 3–5 kDa, находящихся

ся во вторичных гранулах лейкоцитов. Они, так же как и дефензины, обладают широким спектром антимикробной активности – действуют на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, простейшие, вирусы.

Изучение антимикробных белков и пептидов лейкоцитов представляет не только теоретический, но и большой практический интерес. Эти вещества можно рассматривать как потенциальный источник получения новых высокоэффективных антибиотиков, противогрибковых и противовирусных средств, обладающих минимальным побочным эффектом на макроорганизм. В настоящее время получен рекомбинантный BPI, успешно проходящий клинические испытания при инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями [21].

Таким образом, киллинг микробов в фагоците осуществляется довольно сложным комплексом взаимодействующих между собой микробицидных факторов. Удивительным является сам факт возможности возникновения инфекционных заболеваний при наличии такой мощной системы обороны организма от патогенных микробов, которая, как известно, складывается не только из одной фагоцитарной реакции. Помимо неё на борьбу с проникшим микробом «поднимаются» компоненты системы комплемента, белки острой фазы, иммуноглобулины (естественные антитела), провоспалительные цитокины, НК-клетки, а на поздних стадиях инфекции – специфические антитела и антиген-специфические Т-клетки [2].

Является очевидным, что конечный итог фагоцитоза – киллинг и деградация микроба, зависят от функционального состояния фагоцитарной клетки, то есть от количественного и качественного состава её микробицидных систем. Важным достижением современной иммунологии является установление зависимости функционального состояния фагоцита от Т-системы иммунитета и прежде всего от Th1-клеток. Исследована зависимость между иммунорегуляторным индексом (CD4/CD8) и способностью фагоцитов убивать золотистый стафилококк. Установлено, что чем выше иммунорегуляторный индекс, то есть чем выше количество CD4-клеток, тем сильнее выражена способность фагоцитов убивать этот микроб ($r=0,85$; $p<0,01$).

Роль Т-клеток в процессе фагоцитоза заключается в синтезе ряда цитокинов, которые активируют нейтрофилы и клетки мо-

ноцитарно-макрофагальной природы. Для активации макрофагов является обязательным наличие двух сигналов. Одним из этих сигналов должен быть γ -интерферон, который на первых этапах инфекции синтезируется преимущественно NK-клетками, а на поздних – CD4- и CD8-Т-лимфоцитами. Вторым сигналом могут быть ФНО- α , ИЛ-1, колониестимулирующие факторы и другие цитокины. Для киллинга туберкулёзной палочки вторым сигналом должен быть обязательно ФНО- α , причём он может продуцироваться тем же самым макрофагом (аутокринный синтез). Действие γ -интерферона и ФНО- α ведёт к активации макрофага, что проявляется в образовании активных форм кислорода и азота; усилении экспрессии костимулирующих молекул на поверхностной мембране макрофага (B7, HLA-DR и др.), рецепторов для ФНО- α и других цитокинов; повышенной продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и других цитокинов [22].

Таким образом, гибель микроба в фагоците является результатом кооперативного взаимодействия различных клеточных элементов: собственно фагоцитов – нейтрофилов, моноцитов и макрофагов; CD4⁺ – Th1-клеток, активирующих фагоциты к внутриклеточному киллингу возбудителя, и CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов, убивающих инфицированные фагоциты и другие клеточные элементы. Из сказанного очевид-

но, что в конечном итоге факторы специфического иммунитета играют ведущую роль в защите организма от инфекции: антитела резко усиливают поглощение фагоцитами возбудителя, а цитокины, продуцируемые антиген-специфическими Т-клетками, существенно повышают способность фагоцитарных клеток убивать микробы или, по крайней мере, существенно подавлять их размножение внутри клеток. В 1958 г. выдающийся советский иммунолог и вирусолог Л.А. Зильбер [23] писал, что главная функция приобретённого иммунитета заключается в специфическом направлении неспецифических факторов естественной резистентности (или врождённого иммунитета) на возбудителя заболевания. Кооперативное взаимодействие фагоцитов и Т-лимфоцитов, доказанное в наше время, является убедительным подтверждением этого положения.

В 2008 г. мировая научная общественность отмечала 100-летие создания И.И. Мечниковым фагоцитарной теории. За это время изучены молекулярные и генетические механизмы фагоцитарного процесса. Но чем больше изучается фагоцитоз, тем больше возникает новых проблем и вопросов. Г. Спенсер писал, что наука, как шар: чем больше радиус, тем больше точек соприкосновения с неизвестным. Фагоцитоз является прекрасной иллюстрацией этого положения.

Список литературы

1. Franc N. C. Phagocytosis and development: back to the future / N. C. Franc, K. White, R. A. Eiseowitz // Curr. Opin. Immunol. – 1999. – V. 11. – P. 47–52.
2. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – №. 1. – С. 61–64.
3. Мечников И. И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях / И. И. Мечников. – СПб., 1903. – 666 с.
4. Medzhitov R. Innate immunity: impact on the adaptive immune response / R. Medzhitov, C. A. Janeway // Curr. Opin. Immunol. – 1997. – V. 9. – P. 6–9.
5. Aderem A. Mechanism of phagocytosis in macrophages / A. Aderem, D. M. Underhill // Ann. Rev. Immunol. – 1999. – V. 17. – P. 593–616.
6. Tyrosine kinase SYK: essential functions for immunoreceptor signaling / M. Turner, E. Schweighoffer, F. Colucci [et al.] // Immunol. Today. – 2000. – V. 21. – P. 148–154.
7. Thelen M. Phospholipases and protein kinases during phagocyte activation / M. Thelen, U. Wirthmueller // Immunol. Today. – 1994. – V. 6. – P. 106–112.
8. Downey G. P. Mechanism of leukocyte motility and chemotaxis / G. P. Downey // Curr. Opin. Immunol. – 1994. – V. 6. – P. 113–124.
9. Gerard C. The pro-inflammatory seven-transmembrane segment receptors of the leukocyte / C. Gerard, N. P. Gerard // Curr. Opin. Immunol. – 1994. – V. 6. – P. 140–145.
10. Allen L. A. H. Mechanisms of phagocytosis / L. A. H. Allen, A. Aderem // Curr. Opin. Immunol. – 1996. – V. 8. – P. 36–40.
11. Mollinedo F. Novel trends in neutrophil structure, function and development / F. Mollinedo, N. Borregaard, L. A. Boxer // Immunol. Today. – 1999. – V. 20. – P. 534–537.
12. Kitamura M. NF- κ B-mediated self defense of macrophages faced with bacteria / M. Kitamura // Eur. J. Immunol. – 1999. – V. 29. – P. 1647–1655.

13. *Bokoch G. M.* The role of small GTP-binding proteins in leukocyte function / G. M. Bokoch, U. G. Knaus // *Curr. Opin. Immunol.* – 1994. – V. 6. – P. 98–105.
14. *Bastian N. R.* Assembly and regulation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase / N. R. Bastian, J. B. Hibbs // *Curr. Opin. Immunol.* – 1994. – V. 6. – P. 131–139.
15. *Hibbs J. B.* Macrophage cytotoxicity: role for arginine deiminase activity and iminonitrogen oxidation to nitrite / J. B. Hibbs, Z. Vavrin, R. R. Taintor // *Science.* – 1987. – V. 235. – P. 473–476.
16. *Boman H. G.* Peptide antibiotics and their role in innate immunity / H. G. Boman // *Ann. Rev. Immunol.* – 1995. – V. 13. – P. 61–95.
17. *Gudmundsson G. H.* Neutrophil antibacterial peptides, multifunctional effector molecules in the mammalian immune system / G. H. Gudmundsson, B. Agerberth // *Immunol. Meth.* – 1999. – V. 232. – P. 45–54.
18. *Lehrer R. I.* Antimicrobial peptides in mammalian and in insect host defense / R. I. Lehrer, T. Ganz // *Curr. Opin. Immunol.* – 1999. – V. 11. – P. 23–27.
19. *Ganz T.* Defensins / T. Ganz, R. I. Lehrer // *Pharmacol. Ther.* – 1995. – V. 66. – P. 191–205.
20. *Zanetti M.* The cathelicidin family of antimicrobial peptide precursors: a component of the oxygen-independent defense mechanisms of neutrophils / M. Zanetti, R. Gennaro, D. Romeo // *Am. N. Y. Acad. Sci.* – 1997. – V. 832. – P. 147–162.
21. *Elsbach P.* Role of bactericidal/permeability-increasing protein in host defense / P. Elsbach, J. Weiss // *Curr. Opin. Immunol.* – 1998. – V. 10. – P. 45–49.
22. *Janeway C. A.* Immunobiology. The immune system in health and disease / C. A. Janeway, P. Travers. – New York–London: Garland Publishing Inc., 1999. – 635 с.
23. *Зильбер Л. А.* Основы иммунологии / Л. А. Зильбер. – М.: Медгиз, 1958. – 600 с.

М.О. Іваненко

РОЗВИТОК ТЕОРІЇ ФАГОЦИТОЗУ

Викладено основні уявлення про фагоцитоз. Обговорено етапи фагоцитозу: розпізнавання, опсонізація, поглинання і елімінація. Представлено відомості про молекулярні механізми регуляції фагоцитозу.

Ключові слова: клітинний імунітет, фагоцитоз, опсонізація, поглинання, елімінація.

М.О. Іваненко

DEVELOPMENT OF THE PHAGOCYTOSIS THEORY

The main concept of phagocytosis is submitted. The stages of phagocytosis (recognition, opsonization, absorption, elimination) are discussed. The data on molecular mechanisms of phagocytosis regulation are presented.

Key words: cell immunity, phagocytosis, opsonization, absorption, elimination.

Поступила 02.07.10